

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Radiología y Medicina Física
(Radiología)



TESIS DOCTORAL

**Valor pronóstico del antígeno del carcinoma de células escamosas en
los pacientes con carcinoma de cérvix localmente avanzado tratadas
con radioquimioterapia**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Silvia Gómez Ordóñez

Director

José Fermín Pérez-Regadera Gómez

Madrid, 2017

Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina
Programa de Doctorado en:
Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas
Departamento de Radiología y Medicina Física



**Valor Pronóstico del Antígeno del Carcinoma de Células Escamosas en
las Pacientes con Carcinoma de Cérvix localmente avanzado tratadas
con Radioquimioterapia**

Silvia Gómez Ordóñez

Madrid, 2015

Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina
Programa de Doctorado en:
Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas
Departamento de Radiología y Medicina Física



**Valor Pronóstico del Antígeno del Carcinoma de Células Escamosas en
las Pacientes con Carcinoma de Cérvix localmente avanzado tratadas
con Radioquimioterapia**

Silvia Gómez Ordóñez

Director

Dr. Jose Fermín Pérez-Regadera Gómez

Madrid, 2015



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	SILVIA GOMEZ ORDOÑEZ
Título de la Tesis	"VALOR PRONÓSTICO DEL ANTÍGENO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS EN LA SUPERVIVENCIA DE LAS PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉRVIX LOCALMENTE AVANZADO TRATADAS CON RADIOQUIMIOTERAPIA"
Facultad o Centro	MEDICINA

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	José Fermín Pérez-Regadera Gómez
Centro al que pertenece y dirección	Servicio de Oncología Radioterápica H.U. 12 de Octubre. Facultad de Medicina. UCM
D.N.I./Pasaporte	08785356T
e-mail	jpregadera@gmail.com

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	x			
Definición Objetivos	x			
Metodología	x			
Relevancia Resultados	x			
Discusión / Conclusiones	x			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

El cáncer de cérvix es un problema de salud pública de enormes proporciones en los países en desarrollo. La piedra angular del tratamiento de los cánceres de cérvix en estadios avanzados es el empleo de radioterapia y quimioterapia concurrentes, desgraciadamente alrededor del 50% de las pacientes morirán por progresión de la enfermedad a nivel local, regional o a distancia. El pronóstico de las pacientes con estadios avanzados depende del estadio FIGO, la presencia de infiltración ganglionar y el estado general, otros factores pronóstico con resultados dispares a la vista de la literatura científica son la edad, el tipo y grado histológico, el tamaño tumoral, las cifras de hemoglobina, el serotipo de HPV y el nivel de SCC. En el presente estudio se analiza el impacto pronóstico de los niveles de SCC en dos escenarios clínicos al diagnóstico y a la finalización del tratamiento quimio-radioterápico. Este análisis se ha realizado en una población muy numerosa de pacientes con la peculiaridad de que los datos fueron introducidos en una base de datos prospectiva sin conocer la evolución final de los pacientes. Además la robustez clínica del estudio es muy grande ya que la pérdida de pacientes en seguimiento ha sido menor del 5% y muchos de estos han podido ser seguidos más de tres años. Los análisis realizados pretratamiento y postratamiento han sido uni y multivariantes

estimándose la supervivencia actuarial en función de cada variable clínica de estudio y la comparación entre curvas de supervivencia se ha realizado mediante el test de log-Rank. La revisión bibliográfica realizada para ver el estado del arte de la utilización del SCC en modelos pronóstico para el cáncer de cérvix ha sido extensa, la descripción de la población objeto de estudio es clara, el tratamiento realizado durante los años de estudio ha sido explicado en función de la tecnología disponible, los resultados se han expuesto pormenorizadamente y los objetivos del estudio han sido expuestos claramente; por otra parte el estudio estadístico ha sido exhaustivo y las conclusiones son de interés. Por todo ello este trabajo puede ser defendido como Tesis Doctoral



Madrid, a 25 de Agosto de 2015

Fdo.: José Fermín Pérez-Regadera

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.

Agradecimientos y Dedicatorias

- Al Dr. José F. Pérez – Regadera Gómez, mi tutor, quien brindó su permanente apoyo así como su acertada y valiosa orientación en el desarrollo de esta tesis.
- Al Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital 12 de Octubre, por darme la oportunidad de aprender.
- A la Unidad de Epidemiología Clínica del Hospital 12 de Octubre, en particular al Dr. Javier de la Cruz y David Lora, por su ayuda y colaboración en el análisis estadístico.
- Al Servicio de Análisis Clínicos del Hospital 12 de Octubre, especialmente a la Dra. Mercedes Aramendi Ramos.
- A todas las pacientes incluidas en este trabajo.
- A mi familia, amigos y especialmente a mi esposo, por su paciencia y apoyo durante la elaboración de esta tesis.

ÍNDICE

Listado de Abreviaturas	9
Resumen (Inglés y Español).....	12
Divulgación científica	35
1. Marco Teórico	36
1.1. Epidemiología y etiología del Cáncer de Cérvix	36
1.2. Historia natural	39
1.3. Recomendaciones del cribado poblacional para el cáncer de cérvix	40
1.4. Clasificación patológica	41
1.5. Estudio de Extensión y Estadíaje.....	44
1.6. Factores pronósticos en el Cáncer de Cérvix.....	47
1.7. Antígeno del carcinoma de células escamosas (Ag-SCC)	50
1.7.1. Técnicas de determinación de los niveles de Ag-SCC	52
1.7.2. Aplicación clínica del Ag-SCC en el cáncer de cérvix:	53
1.8. Tratamiento del cáncer de cérvix.....	59
2. Justificación	63
3. Hipótesis y objetivos	65
3.1. Hipótesis Conceptual.....	65
3.2. Objetivos.....	65
3.2.1. Objetivo primario	65
3.2.2. Objetivos secundarios	65
4. Material y métodos	66
4.1. Diseño.....	66
4.2. Población.....	66
4.3. Criterios de Inclusión y Exclusión.....	66
4.3.1. Criterios de Inclusión.....	66
4.3.2. Criterios de exclusión.....	66
4.4. Selección de la Muestra.....	67

4.5.	Proceso de Recolección de la información	67
4.5.1.	Fuentes de Datos	67
4.5.2.	Plan de Seguimiento	67
4.6.	Variables	68
4.6.1.	Variables de Interés – Evento	68
4.6.2.	Variables de Interés – Tiempo hasta el Evento	69
4.6.3.	Variables independientes principales	70
4.6.4.	Variables de Ajuste.....	70
4.6.5.	Variables del Tratamiento.....	73
4.7.	Plan de Análisis	77
4.7.1.	Análisis Descriptivo	77
4.7.2.	Análisis Univariado	77
4.7.3.	Análisis Multivariado	78
5.	Resultados.....	79
5.1.	Resultados Descriptivos.....	79
5.1.1.	Caracterización de la muestra (ver Tabla 5 y 6)	79
5.1.2.	Descriptivo de los tiempos de seguimiento.....	84
5.1.3.	Estratificación de la muestra según el estatus del evento	84
5.1.4.	Descripción de la función de supervivencia	91
5.2.	Resultados de la estratificación de la muestra según el Ag-SCC pre y post tratamiento RT-QT.....	94
5.2.1.	Ag-SCC Pre-tratamiento punto de corte mediana (4.9 ng/ml)	94
5.2.2.	Ag-SCC Post-tratamiento.....	95
5.3.	Resultados del Análisis Univariado de Supervivencia.....	97
5.3.1.	Supervivencia libre de fracaso local:	97
5.3.2.	Supervivencia Libre de enfermedad	101
5.3.3.	Supervivencia causa específica	105
5.4.	Resultados del Análisis Multivariante de Supervivencia	109
5.4.1.	Ag-SCC Pre-tratamiento punto de corte mediana (4.9 ng/ml)	109
5.4.2.	Ag-SCC Post-tratamiento RT-QT	111

5.4.3. Análisis de Interacción entre el Ag-SCC Post-tratamiento y la respuesta clínica al tratamiento RT-QT.....	114
6. Discusión	115
6.1. Correlación de los niveles de Ag-SCC pre-tratamiento con los factores pronósticos ya establecidos por la evidencia como: edad, escala ECOG, FIGO, tamaño tumoral, tipo histológico, grado histológico, presencia de ganglios por imagen.	116
6.2. SLFL, SLE y SCE y la relación con los niveles de Ag-SCC Pre-tratamiento	118
6.3. Impacto de los niveles del Ag-SCC Pre-tratamiento en la SLFL, SLE y SCE, ajustado por otras variables pronósticas	119
6.4. SLFL, SCE y SLE y la relación con los niveles de Ag-SCC Post-tratamiento	123
6.5. Impacto de los niveles del Ag-SCC Post-tratamiento en la SLFL, SLE y SCE, ajustado por otras variables pronósticas	124
6.6. Efecto modificador de la respuesta al tratamiento medida por examen físico en la asociación entre Ag-SCC Post-tratamiento y los eventos estudiados.....	126
6.7. Limitaciones y Fortalezas de nuestro estudio	128
7. Conclusiones.....	130
8. Bibliografía	132
9. Índice de Tablas	148
10. Índice de Gráficos.....	149

Listado de Abreviaturas

5-FU: 5 fluorouracilo

ACS: American Cancer Society

ADN: ácido desoxirribonucleico

Ag-SCC: El antígeno del carcinoma de células escamosas

BT HDR: Braquiterapia de alta tasa de dosis

BT LDR: Braquiterapia de baja tasa de dosis

CA9: Anhidrasa carbónica 9

CDDP: Cisplatino

CEA: antígeno carcinoembrionario

C-erbB2: receptor del factor de crecimiento epidérmico

CMIA: Inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes

COX-2: ciclooxigenasa-2

Cx: Cirugía

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EGF: factor de crecimiento epidérmico

EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

EUCAN: European Cancer Observatorie

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

G.R: grado de recomendación

GOG: Gynaecologic Oncology Group

Hb: hemoglobina

HIF-1 α : factor inductor de hipoxia

HR: hazard ratio

IC: intervalo de confianza

IELV: invasión del espacio linfovascular

K-M: Estimador de la función de supervivencia de Kaplan-Meier

MAPK p38: p38 proteína quinasa activada por mitógenos

N.E: nivel de evidencia

N-: sin ganglios metastásicos

N+: ganglios metastásicos positivos

NCCN: *The National Comprehensive Cancer Network*

NCI: National Cancer Institute

NIC: neoplasia intraepitelial cervical

NK: células asesinas naturales

OR: odds ratio

PAI2: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 2

PC: punto de corte

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PET-CT: tomografía por emisión de positrones- tomografía computarizada

QT: quimioterapia

RIA: radioinmunofluorescencia

RLU: radioluminiscencia

RMN: resonancia nuclear magnética

RR: response rates

RT: radioterapia

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

RT-QT: radio-quimioterápico

SCE: supervivencia cáncer específica

SG: supervivencia global

SLE: supervivencia libre de enfermedad

SLFL: supervivencia libre de fracaso local

SLP: supervivencia libre de progresión

ST: estadio

TA-4: antígeno tumoral 4

TAC: tomografía axial computarizada

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa

VEGFR: receptores de factores de crecimiento endotelial vascular

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

VLPs: *virus-like* partículas

VPH: virus del papiloma humano

Resumen (Inglés)

Introduction

Cancer of the cervix comprises a complex group of tumors with heterogeneous natural histories and response to therapy. Clinical outcome has improved due to early diagnosis with cervical cytology and treatment of advanced stage disease with concomitant chemoradiotherapy (CCRT). Nevertheless, around 50% of patients with invasive cancer of the cervix will die because of local tumor recurrence or distant metastasis. Cancer of the cervix is a worldwide public health issue, being the third commonest cancer, the main cause of death due to gynecological tumors, and the principal cause of cancer death in women in countries with deficient health systems.

Currently, CCRT is the standard treatment for patients with locally advanced cancer of the cervix (\geq stage IB2) or tumors in early stages ($<$ IB2) but with poor prognostic factors. This has been shown to reduce the relative risk of death due to cancer of the cervix by 30%-50%, by reducing rates of local pelvic failure and distant metastasis. However, a significant proportion of patients relapse without a clear correlation with known clinical prognostic factors such as tumor size, stage and nodal involvement. One of the biological serological markers studied in cancer of the cervix is the serum squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag). This sub-fraction of the tumor antigen TA-4 is a glycoprotein of the serpin family that regulates proteolytic events associated with coagulation, fibrinolysis, apoptosis and inflammation. It is present in normal cervical epithelium but is overexpressed in cervix cancers. Its levels are correlated with tumor size and the extent of disease. It is elevated in approximately 24-53% of patients with stage IB-IIA disease and in 75-90% of patients with stages IIB-IV disease. High pre-treatment levels of SCC-Ag can indicate adjuvant radiotherapy (RT) in patients with early stage cancer of the cervix (IB-IIA). High SCC-Ag levels are also an independent prognostic factor for survival in both early and advanced stages. An increase in post-treatment SCC-Ag levels can precede clinical diagnosis of a recurrence by an average of 4 months, with sensitivity ranging between 56 to 86% and specificity between 83 to 100%. Establishing prognostic factors that identify patient sub-groups with poor response to treatment is very important in our daily practice to direct early salvage interventions that can impact survival.

Objectives

Primary Endpoint

To establish the prognostic impact of the levels of SCC-Ag expression, at diagnosis and following CCRT, on cause-specific survival (CSS), disease-free survival (DFS) and local failure-free survival (LFFS) in patients with cancer of the cervix.

Secondary Endpoints

To analyze the association between levels of SCC-Ag at diagnosis and the events studied (CSS, DFS and LFFS).

To analyze the association between the levels of SCC-Ag measured after treatment with CCRT and the events studied.

To establish any interaction between the clinical response to treatment (complete response, incomplete response), SCC-Ag levels and the events studied.

To describe the details of the CCRT received by the patients in the study cohort.

To correlate pre-treatment SCC-Ag levels with known prognostic factors including age, ECOG status, FIGO scale, tumor size, histological type and grade, and presence of lymph nodes (LN) on imaging (CT, MRI, PET-CT).

Materials and Methods

This prospective study included all patients with cancer of the cervix, stages FIGO IB1 to IVA, who were candidates for CCRT with radical intent attending the Gynecologic Department of the Radiation Oncology Service at the Hospital 12 de Octubre (Madrid, Spain) between 1999 and 2014. The total sample size was 302 patients. 37 women were excluded (6 with synchronous tumors, 6 were pregnant, 6 were HIV positive, 6 had received neo-adjuvant chemotherapy, 12 had contraindications to CCRT and 1 patient had stage IVB disease). The final sample size was 265 patients. A baseline clinical history and examination was documented for each patient. This included the pathology reports, clinical and gynecological examinations, hematology and biochemistry profiles, imaging (including chest X-Ray, abdominal and pelvic CT and/or MRI and/or PET-CT) and serum SCC-Ag

levels. The post-treatment SCC-Ag value was measured one week after the last fraction of RT.

Before May 2005, SCC-Ag levels were measured using the IMX system with an internally validated normal range up to 1.5ng/ml. Subsequently, the ARCHITECT i2000 system with an internally validated normal range up to 2.5ng/ml has been used. To homogenize the statistical distribution of the patient sample and to stratify patients according to high or low SCC-Ag level, we used the sample median of the value prior to therapy as our clinical cut-off (4.9ng/ml).

The radiotherapy component of CCRT was administered in two phases. In Phase 1, the pelvic planning target volume (PTV) was externally irradiated to between 46 and 50 Gy (2Gy once daily). There were three indications for para-aortic node irradiation: 1) para-aortic lymph node (LN) involvement on imaging, 2) pelvic or common iliac LN involvement without para-aortic node involvement and 3) bulky tumors or >stage IIB disease without LN involvement. The para-aortic PTV dose was 45 Gy (1.8Gy once daily). A boost of external irradiation up to 55 Gy was delivered to radiological pelvic or para-aortic nodal involvement (>1 cm short diameter) and/or parametrial infiltration.

Phase 2 consisted of either low or high dose rate intracavitary brachytherapy. A single session of low dose rate brachytherapy (LDR BT) with Cs137 was initiated 1 to 10 days after completion of external beam RT (EBRT). A dose of 30-35 Gy was prescribed to point A, with dose to the rectal and bladder point (ICRU38) <15-14 Gy and <20 Gy respectively. For high dose rate brachytherapy (HDR BT) using the isotope Ir 192, the prescription to point A was 7Gy per session and 3-4 weekly sessions were delivered. A boost was carried out with EBRT to a total dose of 65-70 Gy to the PTV (1.8 or 2.0 Gy per day) in patients who could not receive brachytherapy due to their poor clinical condition and/or poor geometry of the implant and/or technical impossibility. Patients underwent a vaginal examination during the last session of BT to document any residual parametrial involvement. Where this was detected, an EBRT boost to a total dose of 60-70 Gy was delivered.

The chemotherapy regimen was cisplatin-based (CDDP). 4-6 cycles of 40 mg/m² were prescribed weekly during EBRT. Patients attended a weekly consultation including a general physical examination (gynecological exam and SCC-Ag levels) during CCRT and a week after completion of therapy. The first follow-up was after 3 months and included a

gynecological exam, complete haematology and biochemistry blood profiles, SCC-Ag levels and imaging (CT and/or MRI and/or PET-CT and chest X-Ray). Subsequent follow-up was every 3 months for the first 2 years, then every 6 months for years 3 and 4, reducing to annual follow-up as of the 5th year until the end of the study. In addition to the general physical and gynaecological examinations and blood tests (hemogram, liver and renal function tests and SCC-Ag levels), late treatment-related toxicity was documented. In addition, a chest X-Ray and abdominal and pelvic CT scan were taken every 6 months during the first 5 years and once a year thereafter.

Statistical Methods

Kaplan-Meier survival curves were used to analyse CSS, DFS, LFFS and the Log-Rank test was used to determine statistical significance. Two multivariate Cox regression analyses (for pre-treatment and for post-treatment SCC-Ag levels) using the statistically significant independent variables from the univariate analysis yielded adjusted Hazard Ratios with 95% confidence intervals (CI). A p value <0.05 was considered to be statistically significant. Pre-treatment SCC-Ag was not an independent variable in the univariate analysis and therefore the forced entry method was used for this variable.

In addition, an interaction analysis (Hazard Ratio and p value) between the post-treatment SCC-Ag levels with clinical response (complete response, incomplete response) was performed for each event category (CSS, DFS, and LFFS). The statistical software SAS V9.3 and SPSS V15 was used.

Results

Sample characteristics

59.3% of the 265 patients were older than 50 years. Most of the patients had a squamous cell carcinoma (82.3%), ECOG scale 0 or 1 (85.3%), FIGO stage $< \text{IIB}$ (50.2%) and detectable SCC-Ag levels (67.2%). There was no radiological evidence of lymph involvement in 56.2% of the patients.

The treatment administered was CCRT; 46% of the patients received 6 chemotherapy cycles with CDDP, 80 patients (30.2%) received pelvic RT alone and 185 patients (69.8%) received additional para-aortic lymph node irradiation to an average dose of 45.4 Gy. 94.7% of the patients received a boost with brachytherapy; 129 patients (51.4%) by means of LDR BT and 123 patients (49%) by means of HDR BT. 29% of the patients received 3

applications and 61.5% received 4 applications of BT. The median treatment duration was 37 days for EBRT, 47 days for EBRT plus LDR BT and 74 days for EBRT plus HDR BT. Post-treatment, 76.6% of the patients achieved a complete response and in 90.6% the SCC-Ag value was within the normal range.

Sample stratification by event

- Local failure

27.6% of the patients with high pre-treatment SCC-Ag values (>4.9 ng/ml) developed local failure (LF) as compared with 17.6% of the patients with normal values ($p=0.051$). With regard to the post-treatment SCC-Ag value, 44% of the patients with high antigen levels failed locally, compared with 20.4% of the patients with low antigen values ($p<0.01$). 37.1% of the patients with incomplete clinical response to CCRT had a LF, compared to 18.2% of the patients with complete clinical response ($p<0.01$).

- Regional or distant failure

44% of patients with a SCC-Ag pre-treatment value above the median (4.9 ng/ml) relapsed with regional or distant failure, significantly more than 26.7% of patients with a value below the median ($p < 0.01$). Regarding post-treatment SCC-Ag, 76% of the patients with high values had regional or distant failure compared with 31.3% with non-elevated values ($p < 0.01$). 48.4% of patients with incomplete clinical response and 31.3% of the patients with complete clinical response developed regional or distant failure ($p=0.015$).

- Specific Cause of Death

With regard to the median pre-treatment SCC-Ag value (4.9 ng/ml), death from cancer of the cervix was more frequently observed in patients with SCC-Ag values above the median (35.8% compared with 22.1%) ($p = 0.014$). In the case of post-treatment SCC-Ag, 76% of the patients with high post-treatment SCC-Ag died of cervix cancer, while only 24.2% of the patients with low post-treatment SCC-Ag died of cancer of the cervix ($p < 0.01$). Regarding the clinical response to CCRT, there was a higher incidence of death due to cancer of the cervix in patients with incomplete response as compared with patients with complete response (41.9% vs 25.1% respectively, $p=0.011$).

Description of survival

The median duration of follow-up was 49 months. There were 83 deaths in the sample (32.2%) and 68.7% of patients were censored. The overall survival rate in the 5th year was 68.1%. CSS rate at 5 years was 69.3%, DFS rate at 5 years was 63.7% and LFFS rate at 5 years was 76%.

Stratification of the sample by pre and post-treatment SCC-Ag

- Pre-treatment SCC-Ag cut-off median (4,9 ng/ml)

62.1% of the patients FIGO stage >IIB had high levels of SCC-Ag as compared with 39.1% of the patients FIGO stage ≤ IIB ($p < 0.01$). 47.3% of the patients ECOG stage 0 and 1 and 69.2% of the patients with ECOG 2 and 3 had high levels of SCC-Ag, ($p=0.012$). 64.8% of patients with tumors larger than 6 cm diameter had high SCC-Ag levels as compared with 40.8% of the patients with tumors of less than 6 cm ($p < 0.01$). The percentage of patients with a high level of SCC-Ag increased from 43% in patients without radiological lymph node involvement, to 54.8% in patients with pelvic lymph node extension and to 69.8% in patients with para-aortic node extension ($p=0.006$).

- Post-treatment SCC-Ag

15.7% of patients with tumors larger than 6 cm diameter had a high post-treatment SCC-Ag compared with 5.1% of patients with tumors with less than 6 cm ($p=0.004$). Analysis of clinical response to treatment showed that 16.1% of the patients with incomplete clinical response to CCRT had a high post-treatment SCC-Ag compared with 7.4% of the patients with complete clinical response ($p=0.039$).

Analysis of Survival: Multivariate Results

- Pre-treatment SCC-Ag cut-off point median (4,9 ng/ml)

Local Failure-Free Survival

There was higher risk of any type of failure when adjusted for other variables in patients with FIGO stage >IIB disease (2.7 times the risk of LF compared to patients with FIGO stage ≤IIB, CI95%: 1.48 – 5.06, $p < 0.01$), and ECOG 2-3 (2.14 times more risk as compared to patients ECOG 0-1, CI95: 1.209 – 3.82, $p < 0.01$). Patients with a pre-treatment SCC-Ag >4.9 ng/ml had a 25% greater risk of LF as compared with patients

with a low pre-treatment SCC-Ag, however this difference was not statistically significant (CI95: 0.73 – 2.15, $p=0.4$). Patients over 50 years showed 50% less risk of LF regardless of other variables (CI95: 0.302 – 0.839, $p < 0.01$).

Disease-Free Survival

There was a higher risk of any type of failure adjusted for other variables in patients with FIGO >IIB (74% more risk than stage \leq IIB, CI95: 1.12 – 2.74, $p=0.016$) and ECOG 2-3 (2.6 more risk compared ECOG 0-1, CI95: 1.33 – 3.49, $p < 0.01$). Patients with pre-treatment SCC-Ag higher than 4.9ng/ml had 53% more risk of any type of failure as compared to patients with low values. This association was not statistically significant (CI95: 0.99 – 2.36, $p=0.054$), however, there was a clear trend towards significance. Likewise, patients over 50 years showed 34% less risk of failure compared to patients <50 years, although this association showed no statistical significance (CI95: 0.44 – 1.00, $p=0.051$).

Cause-Specific Survival

There was a higher risk of death due to cancer of the cervix adjusted for other variables for patients with FIGO >IIB (2 times more risk compared with FIGO \leq IIB, CI95: 1.231 – 3.573, $p < 0.01$) and ECOG 2-3 (2.1 more risk compared with ECOG 0-1, CI95: 1.22 – 3.657, $p=0.008$). Patients with pre-treatment SCC-Ag values >4.9 ng/ml had 50% greater risk of death from cancer of the cervix as compared with pre-treatment SCC-Ag values below <4.9 ng/ml, CI95: 0.933 – 2.43, $p=0.09$). This association showed no statistical significance, yet there was a trend.

- Post-treatment SCC-Ag

Local Failure-Free Survival

There was a higher risk of local failure adjusted for other variables for patients with high post-treatment SCC-Ag values (2.6 more times compared with normal values, CI95: 1.37 – 5.25, $p < 0.01$), FIGO stage >IIB (2.8 times more risk compared with FIGO stage \leq IIB, CI95: 1.59 – 5.19, $p < 0.01$), incomplete clinical response (2.1 times more risk, compared with complete clinical response, CI95: 1.26 – 3.61, $p < 0.01$). Patients over 50 years showed 53% less risk of LF adjusted for other variables, compared with patients less than 50 years old (CI95: 0.28– 0.79, $p < 0.01$).

Disease-Free Survival

There was a higher risk of any type of failure adjusted for other variables for patients with high SCC-Ag post-treatment values (4.4 times more than with normal post-treatment SCC-Ag, CI95: 2.59 – 7.55, $p < 0.01$), evidence of para-aortic node extension on imaging (2 times greater risk of failure compared with patients with no evidence of nodal extension, CI95: 1.17 – 3.42, $p = 0.011$), FIGO stage >IIB (64% greater risk of failure compared with patients with FIGO stage \leq IIB, CI95: 1.054 – 2.56, $p = 0.028$), and incomplete clinical response (1.78 times more risk compared to patients with complete clinical response, CI95 1.13 – 2.82, $p = 0.012$). Patients over 50 years had 38% less risk of failure adjusted for other variables, compared with patients under 50 (CI95: 0.41 – 0.94, $p = 0.026$).

Cause-Specific Survival

Patients with high post-treatment SCC-Ag levels had a greater risk of dying from cancer of the cervix when adjusted for other variables (4.76 times more than normal (e.g. $< 2.5\text{ng/ml}$) post-treatment SCC-Ag values, CI95: 2.78 – 8.14, $p < 0.01$), with FIGO stage >IIB (2 times more than FIGO stage \leq IIB, CI95: 1.21 – 3.38, $p < 0.01$) and patients with incomplete clinical response to CCRT treatment (2 times more compared to patients with complete clinical response, CI95 1.23 – 3.25, $p < 0.01$).

Interaction Analysis between post-treatment SCC-Ag and clinical response to treatment

None of the three models showed a statistically significant interaction between post-treatment SCC-Ag levels and clinical response according to the three events (LFFS: $p = 0.331$, DFS: $p = 0.304$, CSS: $p = 0.123$).

Conclusions

1. High levels of post-treatment SCC-Ag (above laboratory cut-off) in patients with advanced stage cancer of the cervix treated with CCRT is an independent prognostic factor that negatively impacts cause-specific survival, disease-free survival and local failure-free survival. Measurement of post-treatment SCC-Ag levels is useful in the clinical follow-up of such patients and to identify those with a higher risk of local and/or distant relapse and therefore reduced CSS. These patients may need either additional treatment and/or more imaging and close follow-up in order to offer early salvage therapy.

2. Despite not being able to demonstrate that pre-treatment SCC-Ag level (cut-off sample median: 4,9ng/ml) is an independent prognostic factor that negatively impacts CSS, DFS and LFFS of the patients with cancer of cervix, we did find a clear trend towards statistical significance.
3. We found a statistically significant correlation between high pre-treatment SCC-Ag level with established prognostic factors such as FIGO stage >IIB, tumors >6cm diameter, para-aortic node extension, squamous cell carcinoma histology and ECOG 2 – 3.
4. Post-treatment SCC-Ag levels were significantly statistically correlated with the response to treatment. In spite of independent associations between the events of interest (CSS, DFS and LFFS), the post-treatment SCC-Ag levels and the clinical response to treatment, the results of the interaction analysis showed that the negative prognostic impact of high post-treatment SCC-Ag levels on CSS, DFS and LFFS are not modified by the extent of clinical response.

Resumen (Español)

Introducción

El cáncer de cérvix engloba un grupo complejo de tumores cuyo comportamiento es heterogéneo con respecto a su evolución clínica y respuesta a las diferentes estrategias terapéuticas. Desde hace años se han desarrollado avances en el diagnóstico precoz a partir de la citología cervico-vaginal y en el tratamiento de los estadios avanzados mediante el uso concomitante de radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, alrededor del 50% de las enfermas diagnosticadas de un carcinoma invasivo de cérvix fallecerán debido a la aparición de recidivas locales del tumor o por metástasis a distancia. El cáncer de cérvix es un problema de salud pública a nivel mundial, posicionándose como la tercera neoplasia más común en la mujer, la mayor causa de muerte por tumores ginecológicos y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres de países con deficientes sistemas sanitarios.

En la actualidad, el tratamiento estándar para pacientes con carcinomas de cérvix localmente avanzado o tumores en estadios tempranos pero con factores de mal pronóstico, es la RT-QT concomitante, ésta ha demostrado reducir el riesgo relativo de muerte por cáncer de cérvix en un 30-50%, disminuyendo el fracaso local, pélvico y las metástasis a distancia. Sin embargo, un porcentaje no despreciable de pacientes recaen en el periodo de seguimiento sin una clara correlación con factores pronósticos clínicos como el tamaño tumoral, el estadio y el compromiso ganglionar. Uno de los marcadores biológicos séricos estudiados en el cáncer de cérvix es el antígeno del carcinoma de células escamosas (Ag-SCC), es una subfracción del antígeno tumoral TA-4, glucoproteína de la familia de las serpinas, regulan eventos proteolíticos asociados a la coagulación, fibrinólisis, apoptosis e inflamación. Está presente en el epitelio cervical normal, pero tiene una sobre-expresión en el tejido tumoral. Sus niveles se correlacionan con el tamaño tumoral y la extensión de la enfermedad; en estadios IB-IIA se eleva aproximadamente en el 24-53% de las pacientes y en estadios IIB-IV en el 75-90%. Se ha estudiado la utilidad del Ag-SCC pre-tratamiento en carcinomas de cérvix en estadios precoces (IB-IIA) como predictor de la necesidad de radioterapia adyuvante y como factor pronóstico independiente de supervivencia en estadios precoces y avanzados. La elevación de los niveles de Ag-SCC post-tratamiento han demostrado preceder en un promedio de 4 meses la aparición de las recidivas, alcanzando una sensibilidad entre el 56 al 86% y una especificidad entre el 83 al 100%. El establecer factores pronósticos que identifiquen a los subgrupos de pacientes con una escasa respuesta al tratamiento y peor pronóstico es de gran importancia en la clínica diaria de cara a realizar actuaciones terapéuticas precoces que impacten en la supervivencia.

Objetivos

Objetivo primario

Determinar el impacto pronóstico del valor del Ag-SCC medido al diagnóstico y también posterior al tratamiento con radioterapia y quimioterapia concurrente, en la supervivencia causa específica, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de fracaso local de las pacientes con cáncer de cérvix.

Objetivos secundarios

- Analizar la asociación de los niveles del Ag-SCC medidos al diagnóstico y los eventos estudiados.
- Analizar la asociación de los niveles del Ag-SCC medidos posterior al tratamiento con radioterapia y quimioterapia concurrente y los eventos estudiados.
- Determinar el efecto modificador de la respuesta al tratamiento medida por examen físico en la asociación entre Ag-SCC y los eventos estudiados.
- Describir las características del tratamiento con RT-QT recibido por las pacientes de la muestra estudiada.
- Correlacionar los niveles de Ag-SCC pre-tratamiento con los factores pronósticos ya establecidos por la evidencia como: edad, escala ECOG, FIGO, tamaño tumoral, tipo histológico, grado histológico, presencia de ganglios por imagen (TAC, RMN o PET-CT).

Material y métodos

Se seleccionaron a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix estadios FIGO IB1 a IVA candidatas a recibir tratamiento con RT-QT concurrente con intención radical atendidas en la consulta de tumores ginecológicos en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital 12 de Octubre entre 1999 y 2014. El total de la población fue de 302 pacientes. Se excluyeron 37 pacientes (6 con tumores sincrónicos, 6 embarazadas, 6 VIH+, 6 habían recibido QT neoadyuvante, 12 tenían contraindicación para recibir tratamiento quimioterápico y 1 paciente tenía enfermedad metastásica estadio IVB), quedando una muestra definitiva de 265 pacientes. Previo al inicio del tratamiento se realizó a las pacientes: historia clínica, revisión de los informes patológicos, exploración clínica incluyendo examen ginecológico, hemograma, bioquímica, pruebas de imagen incluyendo Rx Tórax, TAC abdomino-pélvico y/o RMN y/o PET-CT y determinación de niveles sanguíneos del Ag-SCC.

Hasta Mayo del 2005 se realizó la determinación del Ag-SCC utilizando el sistema IMX en con punto de corte de 1.5 ng/ml. Posteriormente y hasta la actualidad se utiliza el sistema

ARCHITECT i2000 con punto de corte de 2.5 ng/ml. Para homogenizar la distribución de la muestra y aumentar las diferencias estudiadas tomamos como punto de corte el valor de la mediana del valor del Ag-SCC pre-tratamiento de nuestra muestra (4.9 ng/ml). El valor del Ag-SCC post-tratamiento se midió una semana después de la última administración de radioterapia.

El tratamiento se basó en radioquimioterapia concomitante. La radioterapia se administró en dos fases: irradiación externa sobre un volumen pélvico, dosis al PTV entre 46-50 Gy (5x200 cGy). Se realizó irradiación ganglionar paraaórtica en tres escenarios clínicos: cuando se objetivaron datos de afectación paraaórtica por imagen; cuando en ausencia de afectación ganglionar paraaórtica se objetivó afectación ganglionar pélvica o en iliaca común y en tumores Bulky o > de IIB en ausencia de ganglios pélvicos positivos por imagen, dosis al PTV de 45 Gy (5x180 cGy). Se realizó sobreimpresión con irradiación externa en aquellos casos en los que hubo evidencia radiológica de afectación ganglionar pélvica o paraaórtica mayor de 1 cm y/o infiltración parametrial hasta una dosis de 55 Gy.

La Fase 2 consistió en braquiterapia intracavitaria. La BT LDR Cs137 se inició entre 1 y 10 días de la finalización de la radioterapia externa, mediante una sola sesión. Se prescribió una dosis al punto A de 30-35 Gy, dosis al punto rectal y al punto vesical (ICRU38) < 15-14 Gy y <20 Gy, respectivamente. Para la BT HDR se utilizó el Isótopo, Ir 192 HDR, se prescribió al punto A 7 Gy en cada sesión, 3-4 sesiones. En las pacientes en las que la braquiterapia no pudo realizarse, por condiciones de la enferma y/o mala geometría del implante y/o imposibilidad técnica para realizar la aplicación, se realizó la sobreimpresión con radioterapia externa, dosis total acumulada al PTV 65-70 Gy (5x180 o 5x200 cGy). En las pacientes que recibieron braquiterapia, se realizó exploración vaginal en la última sesión para comprobar si había afección parametrial residual. En aquellas pacientes en las que sí había, se realizó sobreimpresión del parametrio afecto con radioterapia externa, alcanzando una dosis total entre 60-70 Gy.

El esquema de quimioterapia se basó en cisplatino (CDDP) dosis de 40 mg/m² iv/semanales durante la radioterapia externa, se prescribieron 4-6 ciclos. Una vez iniciado el tratamiento RT-QT y hasta una semana posterior a la finalización del mismo las pacientes tuvieron consultas semanales donde se realizó exploración física general incluyendo ginecológica y determinación de los niveles de Ag-SCC. A los 3 meses de finalizada la radioterapia las pacientes tuvieron una consulta, donde se realizó exploración física incluyendo ginecológica, sistemático de sangre, bioquímica y determinación del Ag-SCC y valoración de las pruebas de imagen (TAC y/o RMN y/o PET-CT y Rx de Tórax).

Posteriormente se llevó a cabo un seguimiento de las pacientes cada 3 meses durante los 2 primeros años. Durante los siguientes 3 años se realizó el seguimiento cada 6 meses y una vez al año a partir del 5 año, hasta el final del seguimiento en el periodo del estudio. En todas las visitas se realizó además del examen físico general con exploración ginecológica, analítica (Hemograma, pruebas de función hepática y renal y niveles de Ag-SCC) y evaluación de la toxicidad tardía de todos los procedimientos realizados. Se realizaron, además, Rx de Tórax y TAC de abdomen y pelvis cada 6 meses los cinco primeros años y posteriormente 1 vez al año.

Análisis Estadístico

Para el análisis de supervivencia de la SCE, SLE, SLFL, se realizaron curvas de la función de supervivencia de Kaplan-Meier y para ver su significación estadística el test de Log-Rank. Se realizaron dos análisis multivariados mediante regresión de Cox, uno para el Ag-SCC pre-tratamiento y otro para el Ag-SCC post-tratamiento, obteniendo los Hazard Ratio ajustados, su intervalo de confianza al 95% y considerando un valor de $p < 0.05$ como significativo, teniendo en cuenta sólo las variables independientes que presentaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariado. Para los modelos que consideraron al Ag-SCC pre-tratamiento, se incluyó esta variable mediante ingreso forzado luego de constatar que en la regresión por pasos esta variable no ingresó al modelo final. Finalmente, se valoró el impacto del nivel del Ag-SCC post-tratamiento y de la respuesta clínica obtenida por separado y en combinación en la supervivencia libre de fracaso local, supervivencia libre de enfermedad y causa específica y su significación estadística (Hazard Ratio y valor de p).

Se llevó a cabo el análisis utilizando los paquetes estadísticos SAS V9.3 y SPSS V15.

Resultados

Caracterización de la muestra

El 59.25% de las pacientes eran mayores de 50 años y el 71.7% procedentes de España. La mayoría de las pacientes tenía un tumor de tipo epidermoide (82.3%), escala ECOG 0 ó 1 (85.3%), estadio FIGO \leq IIB (50.19%) y valores de Ag-SCC elevados por encima del punto de corte de laboratorio (67.2%). No se evidenció extensión ganglionar por imagen en el 56.2% de las pacientes.

El tratamiento administrado fue RT-QT concomitante, el 46% de las pacientes recibió 6 ciclos de quimioterapia con CDDP, 80 pacientes (30.19%) recibieron radioterapia pélvica y 185 pacientes (69.8%) externa extendida a paraaórticas, con una dosis media de 45.44 Gy.

El 94.72% de las pacientes de la muestra recibieron sobreimpresión (Boost) con braquiterapia; 129 pacientes (51.39%) mediante BT LDR y 123 pacientes (49%) mediante BT HDR. El 29% de las pacientes recibieron 3 aplicaciones y 61.5% recibieron 4 aplicaciones. La mediana de la duración del tratamiento fue: 37 días para la radioterapia externa, 47 días para la radioterapia externa + braquiterapia de baja tasa de dosis y 74 días para la radioterapia externa + braquiterapia de alta tasa de dosis. Post-tratamiento el 76.6% de las pacientes alcanzó una respuesta completa y en el 90.6% se normalizó el valor del Ag-SCC.

Estratificación de la muestra según el estatus del evento

Fracaso local

Se observó que el 27.61% de las pacientes con valores elevados el Ag-SCC pre-tratamiento (4,9 ng/ml) presentaron fracaso local, frente a 17.56% de las pacientes con valores normales, ($p = 0.051$).

En el caso del Ag-SCC post-tratamiento, 44% de las pacientes con el antígeno elevado tuvieron fracaso local, frente a 20.42% de las pacientes con antígeno normal ($p < 0.01$).

37.1% de las pacientes con respuesta clínica incompleta a la RT-QT tuvieron fracaso local, frente a 18.23% de las pacientes que tuvieron respuesta clínica completa ($p < 0.01$).

Fracaso regional o a distancia

El 44.03% de las pacientes con Ag-SCC pre-tratamiento por encima del valor de la mediana (4.9 ng/ml) tuvieron algún tipo de fracaso presentaron cualquier tipo de fracaso, presentando diferencia significativa con el 26.72% de las pacientes con valor por debajo de la mediana ($p < 0.01$). Con respecto al Ag-SCC post-tratamiento, el 76% de las pacientes con valores elevados tuvieron algún tipo de fracaso frente al 31.25% con valores no elevados ($p < 0.01$). El 48.39% de las pacientes con respuesta clínica incompleta y 31.25% de las pacientes con respuesta clínica completa tuvieron algún tipo de fracaso ($p=0.015$).

Muerte causa específica

Con respecto al valor del Ag-SCC pre-tratamiento (4.9 ng/ml) se observó mayor frecuencia de casos de muerte por cáncer de cérvix en las pacientes con valores de Ag-SCC por encima de la mediana (35.8% frente a 22.1%, ($p = 0.014$)). En el caso del Ag-SCC post-tratamiento, el 76% de las pacientes con un Ag-SCC post-tratamiento elevado murieron por enfermedad tumoral, mientras que sólo el 24.2% de las pacientes con Ag-SCC normal post-tratamiento murieron por cáncer ($p < 0.01$). Con relación a la respuesta clínica posterior a la RT-QT, el grupo de pacientes con respuesta incompleta presentó mayor

frecuencia de muerte por cáncer de cérvix en comparación con las pacientes con respuesta completa (41.9% vs 25.1%, respectivamente, $p=0.011$).

Descripción de la función de supervivencia

Hubo 83 muertes en la muestra (32.2%) y un porcentaje de censurados del 68.7%. La tasa de supervivencia global a los 5 años fue de 68.1%. La tasa de SCE a los 5 años fue de 69.3%, la tasa de SLE a los 5 años fue de 63.7%, la tasa de SLFL a los 5 años fue de 76%.

Resultados de la estratificación de la muestra según el Ag-SCC pre y post tratamiento RT-QT

Ag-SCC pre-tratamiento punto de corte mediana (4,9 ng/ml)

El 62.12% de las pacientes con estadio FIGO > a IIB tuvieron el Ag-SCC elevado frente a 39.1% de las pacientes con estadio FIGO \leq a IIB ($p < 0.01$).

47.3% de las pacientes con ECOG 0 y 1, y 69.2% de las pacientes con ECOG 2 y 3 tuvieron el Ag-SCC elevado, ($p=0.012$). El 64.81% de las pacientes con tumores mayores de 6 cm tuvieron un Ag-SCC elevado frente al 40.76% de las pacientes con tumores menores de 6 cm, ($p < 0.01$). El porcentaje de pacientes con Ag-SCC elevado fue gradualmente mayor en las pacientes sin extensión ganglionar por imagen, extensión ganglionar pélvica y extensión ganglionar paraaórtica, presentando frecuencias de 43%, 54.8% y 69.8%, respectivamente, ($p=0.006$).

Ag-SCC post-tratamiento

El 15.74% de las pacientes con tumores mayores de 6 cm tuvieron un Ag-SCC post-tratamiento elevado frente al 5.1% de las pacientes con tumores menores de 6 cm ($p=0.004$). El análisis de la respuesta clínica al tratamiento mostró que 16.13% de las pacientes con respuesta clínica incompleta a la RT-QT tuvieron un Ag-SCC post-tratamiento elevado comparado con el 7.39% de las pacientes con respuesta clínica completa ($p=0.039$).

Resultados del Análisis Multivariante de Supervivencia

Ag-SCC pre-tratamiento PC mediana (4,9 ng/ml)

Supervivencia Libre de fracaso local

Tuvieron mayor riesgo de fracaso local ajustado por otras variables las pacientes con: estadio FIGO > a IIB (2.7 veces el riesgo de fracaso local en comparación con las pacientes estadio FIGO ≤ a IIB, IC95: 1.48 – 5.06, $p < 0.01$), y ECOG 2-3 (2.14 veces mayor riesgo frente a las pacientes con ECOG 0-1, IC95: 1.209 – 3.82, $p < 0.01$). Las pacientes con Ag-SCC pre-tratamiento > 4.9 ng/ml tuvieron 25% más riesgo de fracaso local en comparación con las pacientes con Ag-SCC pre-tratamiento normal, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa (IC95: 0.73 – 2.15, $p=0.4$). Las pacientes mayores de 50 años mostraron 50% menor riesgo de fracaso local independientemente de las otras variables incluidas (IC95: 0.302 – 0.839, $p < 0.01$).

Supervivencia Libre de Enfermedad

Tuvieron mayor riesgo de cualquier tipo de fracaso ajustado por otras variables las pacientes con: FIGO>IIB (74% mayor riesgo que las pacientes estadio ≤ a IIB, IC95: 1.12 – 2.74, $p=0.016$) y ECOG 2-3 (2.6 más riesgo frente a las pacientes con ECOG 0-1, IC95: 1.33 – 3.49, $p < 0.01$). Se observó que las pacientes con Ag-SCC pre-tratamiento elevado por encima de 4.9 ng/ml tuvieron 53% más riesgo de cualquier tipo de fracaso frente a las pacientes con valores normales, esta asociación no fue estadísticamente significativa (IC95: 0.99 – 2.36, $p=0.054$), sin embargo, existió una clara tendencia a la significación. Así mismo, las pacientes mayores de 50 años tuvieron 34% menos riesgo de fracaso frente a las pacientes < de 50 años, aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa (IC95: 0.44 – 1.00, $p=0.051$).

Supervivencia Causa Específica

Tuvieron mayor riesgo de morir por cáncer de cérvix ajustado por otras variables las pacientes con: FIGO > a IIB (2 veces más riesgo en comparación con las pacientes en estadio FIGO ≤ a IIB, IC95: 1.231 – 3.573, $p < 0.01$) y ECOG 2-3 (2.1 mayor riesgo frente a las pacientes con ECOG 0-1, IC95: 1.22 – 3.657, $p=0.008$). Las pacientes con valores de Ag-SCC pre-tratamiento > de 4.9 ng/ml tuvieron 50% más riesgo de morir a causa del cáncer de cérvix en comparación con valores de Ag-SCC pre-tratamiento por debajo de < 4.9 ng/ml, IC95: 0.933 – 2.43, $p=0.09$), sin embargo, la asociación no presentó significación estadística, aunque si una tendencia.

Ag-SCC post-tratamiento RT-QT

Supervivencia Libre de fracaso local

Tuvieron mayor riesgo de fracaso local ajustado por otras variables las pacientes con: valores elevados de Ag-SCC post-tratamiento (2.6 veces más frente a las pacientes con valores normales, IC95: 1.37 – 5.25, $p < 0.01$), estadio FIGO $>$ a IIB (2.8 veces mayor riesgo frente a las pacientes con estadio FIGO \leq a IIB, IC95: 1.59 – 5.19, $p < 0.01$), respuesta clínica incompleta (2.1 veces mayor riesgo, frente a las pacientes con respuesta clínica completa, IC95: 1.26 – 3.61, $p < 0.01$). Las pacientes mayores de 50 años presentaron 53% menos riesgo de fracaso local ajustado por otras variables, en comparación con las pacientes menores de 50 años, (IC95: 0.28 – 0.79, $p < 0.01$).

Supervivencia Libre de Enfermedad

Tuvieron mayor riesgo de cualquier tipo de fracaso ajustado por otras variables las pacientes con: valores elevados de Ag-SCC post-tratamiento (4.4 veces más que con valores de Ag-SCC post-tratamiento normales, IC95: 2.59 – 7.55, $p < 0.01$), evidencia de extensión ganglionar paraaórtica por imagen (2 veces mayor riesgo de fracaso frente a las pacientes sin evidencia de extensión ganglionar por imagen, IC95: 1.17 – 3.42, $p=0.011$), estadio FIGO $>$ a IIB (64% más riesgo de fracaso, frente a las pacientes con estadio FIGO \leq a IIB, IC95: 1.054 – 2.56, $p=0.028$) y respuesta clínica incompleta (1.78 veces mayor riesgo en comparación con las pacientes con respuesta clínica completa, IC95 1.13 – 2.82, $p=0.012$). Las pacientes mayores de 50 años tuvieron 38% menos riesgo de fracaso ajustado por las otras variables, en comparación con las pacientes menores de 50 años (IC95: 0.41 – 0.94, $p=0.026$).

Supervivencia Causa Específica

Tuvieron mayor riesgo de morir por cáncer de cérvix ajustado por otras variables las pacientes con: Ag-SCC post-tratamiento elevado (4.76 veces más que las pacientes con valores normales de Ag-SCC post-tratamiento, IC95: 2.78 – 8.14, $p < 0.01$), estadio FIGO $>$ a IIB (2 veces más que las paciente en estadio FIGO \leq a IIB, IC95: 1.21 – 3.38, $p < 0.01$) y las pacientes con respuesta clínica incompleta al tratamiento RT-QT (2 veces más frente a las pacientes con respuesta clínica completa, IC95 1.23 – 3.25, $p < 0.01$).

Análisis de Interacción entre el Ag-SCC post-tratamiento y la respuesta clínica al tratamiento

Al evaluar el efecto modificador de la respuesta clínica a la asociación entre el Ag-SCC post-tratamiento y los tres eventos estudiados, ninguno de los tres modelos presentó el

término de interacción con significación estadística (SLRL: $p=0.331$, SLE: $p=0.304$, SCE: $p=0.123$).

Discusión

La relevancia clínica del Ag-SCC en la supervivencia de las pacientes con cáncer de cérvix, sigue siendo tema de debate, se encuentran en la literatura resultados contradictorios, algunos autores han reportado que el Ag-SCC post-tratamiento no tiene valor pronóstico, otros encontraron que hay una relación estadísticamente significativa con la supervivencia pero sólo lo pudieron demostrarlo en el análisis univariante y otros reportan que los niveles elevados de Ag-SCC tras el tratamiento es un factor pronóstico independiente que impacta negativamente la supervivencia; en nuestro estudio pudimos demostrar esto último, encontrando una significancia estadística en la SCE, SLE y SLFL.

Correlación de los niveles de Ag-SCC pre-tratamiento con los factores pronósticos ya establecidos por la evidencia como: edad, escala ECOG, FIGO, tamaño tumoral, tipo histológico, grado histológico, presencia de ganglios por imagen.

Según autores como los niveles plasmáticos del Ag-SCC pre-tratamiento se encuentran elevados entre el 28 y 88% de las pacientes con cáncer de cérvix, en nuestro estudio corroboramos estas cifras hallando que el 67.17% de nuestras pacientes tuvieron niveles pre-tratamiento elevados de Ag-SCC. También encontramos al igual que los resultados de publicados en la literatura una relación estadísticamente significativa entre los niveles elevados de Ag-SCC pre-tratamiento con el tamaño tumoral ($>6\text{cm}$), el estadio FIGO ($>\text{IIB}$) y la extensión ganglionar.

Con respecto al estado general (performans status) valorado por la escala ECOG, encontramos que el 47.3% de las pacientes con ECOG 0 - 1, y 69.2% de las pacientes con ECOG 2 - 3 tuvieron el Ag-SCC elevado ($p=0.012$). No hay datos publicados que comparen los niveles de Ag-SCC con el índice de ECOG, con los cuales podamos comparar nuestros resultados.

De acuerdo a la relación entre los niveles de Ag-SCC pre-tratamiento con la edad y con el grado histológico, nuestro estudio no mostro diferencias estadísticamente significativa, esto mismo se observó en el estudio de Hong et al. donde se reportó que no hubo diferencias estadísticamente significativa entre los niveles de Ag-SCC pre-tratamiento y la edad $p=0.97$, ni tampoco con el grado histológico ($p=0.53$). Similares resultados también fueron reportados en el estudio de Jing et al. y Wei et al. Sin embargo, en el estudio de Micke et al.

el 82% de los tumores grado 3 (mal diferenciados) se asociaron con niveles elevados de Ag-SCC en contraste con 60% en tumores grado 2 (moderadamente diferenciados) ($p=0.03$).

SLFL, SCE y SLE y la relación con los niveles de Ag-SCC Post-tratamiento

El estudio de Hirakawa et al. analizó la relación del Ag-SCC post-tratamiento y su relación con la SLFL, sin embargo, no reportan cuales fueron los porcentajes de supervivencia de las pacientes con niveles altos y bajos de antígeno.

Con respecto a la SLE nuestros resultados tiene la misma tendencia que los reportados por Kawaguchi et al. donde se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de SLE a los 3 años de las pacientes cáncer de cérvix tratadas con RT-QT con bajos niveles de Ag-SCC post-tratamiento (< 1.15 ng/ml) y niveles elevados, 74.4% y 19.5%, respectivamente, ($p=0.001$). Hirakawa et al. reportaron que la tasa de SLE a los 4 años para las pacientes con Ag-SCC post-tratamiento normal (1.5 ng/ml) fue de 89.2% y 62.5% para las pacientes con Ag-SCC post-tratamiento elevado ($p=0.003$). Así mismo, en el estudio de Ohara et al. la tasa de SLE a los 2 años, fue significativamente mayor en las pacientes que alcanzaron un valor normal del Ag-SCC post-tratamiento que aquellas en las que el marcador se mantuvo alto (74,3% frente a 5,6%, $p < 0,001$).

En relación a SCE, el estudio de Hong et. al. mostró una tendencia similar a los nuestros resultados; la tasa de supervivencia causa específica a los 5 años para las pacientes con niveles alto y bajos de Ag-SCC post-tratamiento fue de 17 % y 88%, respectivamente $p < 0.01$.

Impacto de los niveles del Ag-SCC Post-tratamiento en la SLFL, SLE y SCE, ajustado por otras variables pronósticas

En el estudio de Hirakawa et al. con 108 pacientes con cáncer de cérvix en estadios avanzados, tras el análisis univariante no se encontró una asociación entre los niveles de Ag-SCC post-tratamiento y la SLFL, mientras que si la presentaron los niveles pre-tratamiento de Hb y la infiltración ganglionar.

Con respecto a la SLE, en nuestro análisis encontramos que los niveles elevados del Ag-SCC post-tratamiento, el estadio FIGO mayor a IIB, la respuesta clínica incompleta al tratamiento, y la presencia de ganglios paraaórticos por imagen, son factores pronósticos independientes que impactan negativamente la SLE. Estos resultados son comparables con los del trabajo de Kim et al. donde se incluyeron 174 pacientes con cáncer de cérvix en estadios localmente avanzados tratadas con RT-QT y se demostró que los niveles elevados

de Ag-SCC post-tratamiento, la respuesta clínica y el estadio FIGO son factores pronósticos independientes de la SLE. A diferencia de nuestros resultados, en este estudio también el tamaño tumoral resultó ser un factor pronóstico independiente, mientras que la infiltración ganglionar pélvica o paraaórtica no tuvieron efecto en la SLE. Hirakawa et al. concluyeron, que los niveles de Ag-SCC inmediatamente después del tratamiento RT-QT fueron un factor predictor independiente de recurrencia y metástasis a distancia y útil en la identificación de pacientes que están en riesgo de desarrollar metástasis a distancia.

Así mismo, en el estudio de Ohno et al. se demostró que la normalización de los niveles Ag-SCC post-tratamiento no solo son un factor pronóstico independiente de SLE, sino también de SG.

Por otro lado, en el estudio de Ferrandina et al. en 123 pacientes con tumores de cérvix localmente avanzados tratadas con RT-QT y posterior histerectomía radical, los autores concluyeron que los niveles elevados de Ag-SCC predicen de forma significativa un mayor riesgo de recurrencias, sin embargo, la asociación entre los niveles post-tratamiento del antígeno con la SLE no obtuvo significancia estadística al ajustarlo por otras variables. De forma similar a nuestro estudio la respuesta al tratamiento sí fue un factor pronóstico independiente.

En el análisis de la SCE, hallamos que la elevación del Ag-SCC post-tratamiento, el estadio FIGO > a IIB y la respuesta incompleta al tratamiento fueron factores independientes de mal pronóstico. En los estudio de Micke et al. y Ohno et al. el análisis multivariado de la SG, mostró que los niveles elevados de Ag-SCC post-tratamiento fueron un factor pronóstico independiente. Micke et al. reportaron que también fueron factores independientes el FIGO y la presencia de ganglios linfáticos. Contrariamente, en el estudio de Ohno et al., el estadio FIGO no fue estadísticamente significativo.

En el estudio de Hong et al. se demostró que las tasas de SCE para las pacientes con valores de Ag-SCC debajo del valor normal y anormalmente elevados (> 2.0 ng/ml) después de la RT, tuvieron una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$), sin embargo, los autores no reportan resultados del valor pronóstico del Ag-SCC post-tratamiento ajustado por otras variables.

A diferencia de nuestros resultados, en el estudio de Kim et al., los niveles elevados de Ag-SCC post-tratamiento, no resultaron ser un factor de mal pronóstico independiente para la SG, los autores reportaron que el tamaño tumoral, el estadio FIGO y la respuesta clínica si lo fueron. Al igual que nuestro estudio, el compromiso ganglionar pélvico o paraaórtico no

tuvo significancia estadística. Ferrandina et al. hallaron que la respuesta al tratamiento fue la única variable que tuvo una asociación estadísticamente significativa con la SG.

Encontramos que la edad mayor de 50 años fue un factor independiente que impacta positivamente la SCE y SLFF. De manera contraria en el nomograma desarrollado por Tseng et al. para predecir la supervivencia en las pacientes con tumores de cérvix en estadios avanzados tratadas con RT-QT, los autores concluyeron que la edad avanzada fue un factor pronóstico independiente, repercutiendo desfavorablemente en la supervivencia global de las pacientes en comparación con las de edad más temprana.

Nos llamó la atención que el índice de ECOG no entrara dentro de las variables finales de los modelos multivariados del Ag-SCC post-tratamiento para ninguno de los tres eventos analizados, este resultado podría hacer pensar que la funcionalidad de las pacientes reflejada por el EGO no es determinante para la supervivencia. Son muchos los trabajos no toman el índice de ECOG como una variable de estudio.

Efecto modificador de la respuesta al tratamiento medida por examen físico en la asociación entre Ag-SCC Post-tratamiento y los eventos estudiados.

A pesar de que se observó significancia estadística en las asociaciones que tuvieron los 3 eventos de interés (SCE, SLE y SLFL) con el Ag-SCC post-tratamiento y también con la respuesta clínica al tratamiento en cada uno de los modelos regresivos generados, los resultados del análisis de la interacción entre el Ag-SCC post-tratamiento y la respuesta al tratamiento, mostró que el impacto pronóstico negativo de los niveles elevados de Ag-SCC post-tratamiento en la SCE, SLE y SLFL no se modifican por el grado de respuesta clínica. Estos resultados están acordes a los descritos en el estudio realizado por Kawaguchi et al., en el que 29% de las pacientes con respuesta clínica parcial al tratamiento RT-QT tuvieron un Ag-SCC post-tratamiento elevado frente al 18.56% de las pacientes con respuesta clínica completa ($p < 0.001$).

Igualmente, en el estudio de Micke et al., con 72 pacientes con cáncer de cérvix que recibieron tratamiento con radioterapia, los niveles de antígeno después de la finalización del tratamiento estaban por encima del valor normal en el 13% de aquellas con respuesta clínica parcial y en el 2% de las pacientes que alcanzaron una respuesta completa ($p < 0.001$).

Así mismo, en el estudio de Hong et al., se observó que la capacidad de predecir el pronóstico de las pacientes mejoró, cuando se tuvieron en cuenta tanto el dato de la induración residual después del tratamiento como los niveles de Ag-SCC post-tratamiento.

Las tasas de SCE a los 5 años disminuyeron progresivamente según los grupos de combinación de ambos factores, siendo 85% para las pacientes sin induración residual y niveles de Ag-SCC post-tratamiento < 2 ng/ml y 0% con la presencia de induración residual y elevación del Ag-SCC post-tratamiento. También observaron, que todas las pacientes con ausencia de induración residual pero con niveles de Ag-SCC post-tratamiento elevados, desarrollaron metástasis a distancia y hubo una alta incidencia de metástasis a distancia en los pacientes con induración residual y niveles elevados de Ag-SCC post-tratamiento. Los autores concluyeron, que las pacientes con induración residual post-tratamiento, pero niveles normales de Ag-SCC post-tratamiento, mantienen relativamente buenos pronósticos, sugiriendo esto, que los niveles de Ag-SCC post-tratamiento elevados son un predictor de mal pronóstico más fuerte que la induración residual. Sin embargo, en los resultados del estudio no describen si se realizó un análisis de interacción entre estas dos variables.

Limitaciones y Fortalezas de nuestro estudio

Limitaciones

- Las pacientes incluidas en el estudio presentaron variabilidad con relación a administración del tratamiento RT-QT. No todas las pacientes recibieron exactamente la misma cantidad de quimioterapia o radioterapia, algunas pacientes recibieron menos ciclos de quimioterapia que otras debido a la toxicidad, mientras que otras no pudieron completar el tratamiento radioterápico. Se podría mejorar el análisis si incluyéramos unas variables de ajuste relacionadas con la dosis y el perfil de seguridad del tratamiento radioquimioterápico. Por ejemplo, en futuros estudios valdría la pena tomar en cuenta la dosis administrada como factor de ajuste.
- A pesar que incluimos los principales factores pronósticos que afectan la supervivencia en tumores de cérvix en estadios avanzados, hubo otros factores moleculares que no incluimos en nuestro análisis como el genotipo del VPH, la expresión de los receptores de factores de crecimiento epidérmico EGFR (Her1) y c-erbB-2 (Her2). Ya que se ha observado en algunos estudios como en los del Dr. Pérez-Regadera que la sobre expresión del EGFR mostró mayor probabilidad de recaída pélvica y disminución de la SLE.

Fortalezas

Como punto de interés, nuestro trabajo se ha realizado prospectivamente sobre una importante población de enfermas con tumores de cérvix tratadas con radio-quimioterapia,

siendo el primer estudio que se realiza en la Comunidad de Madrid y el segundo en España, acerca del impacto pronóstico de los niveles de Ag-SCC en la supervivencia de las pacientes con cáncer de cérvix.

Conclusiones

1. La elevación de los niveles Ag-SCC post-tratamiento por encima del punto de corte del laboratorio en las pacientes con cáncer de cérvix en estadios avanzados tratadas con RT-QT, es un factor pronóstico independiente que impacta negativamente la supervivencia causa específica, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de fracaso local. Demostrando así que la determinación de los niveles de Ag-SCC post-tratamiento son útiles en el seguimiento clínico éstas pacientes y en la identificación de aquellas con mayor riesgo de recaída local y/o a distancia y por lo tanto menor SCE. Por lo que estas pacientes necesitarían o bien más tratamiento y/o realizar más pruebas de imagen y seguimiento estricto.
2. A pesar de no haber podido demostrar que los niveles de Ag-SCC pre-tratamiento (con punto de corte en la mediana de nuestra muestra: 4,9 ng/ml) sea un factor pronóstico independiente que impacte negativamente la SCE, SLE y SLFL de las pacientes con cáncer de cérvix, si observamos una clara tendencia a la significación estadística.
3. Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre los niveles elevados de Ag-SCC pre-tratamiento con los factores pronósticos como: estadio FIGO > a IIB, tumores > de 6 cm, extensión ganglionar paraaórtica, tumores de tipo epidermoide y ECOG 2 – 3.
4. Aunque se observó significancia estadística en las asociaciones que tuvieron los 3 eventos de interés (SCE, SLE y SLFL) con el Ag-SCC post-tratamiento y también con la respuesta clínica al tratamiento en cada uno de los modelos regresivos generados, los resultados del análisis de la interacción mostraron que el impacto pronóstico negativo de los niveles elevados de Ag-SCC post-tratamiento en la SCE, SLE y SLFL no se modifican por el grado de respuesta clínica.

Divulgación científica

- Los datos de este estudio fueron utilizados como comunicación oral en:
 - La sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria del XXXII congreso nacional de la S.E.G.O., 23 de Mayo 2013, Valencia-España, con el título: “Valor pronóstico del antígeno de células en el escamosas (scc) en cáncer de cérvix avanzado, manejado con quimio-radioterapia (QT-RT)”.
 - La sección de Sección Mesa Ginecologicos del XVIII congreso nacional de la S.E.O.R., 5 de Junio 2015, Valencia-España, del con el título: “Experiencia del Hospital 12 de Octubre en el tratamiento del cáncer de cérvix”.
- J. Pérez-Regadera, S. Gómez, R. D´Ambrosi, S. Rodriguez, N. Gascon, M. Colmenero, M. Perez-Escutia, V. Rodriguez, A. Cascales, E. Lanzos. Impact of Value of Squamous Cell Carcinoma Antigen (scc) In The Survival Of Advanced Cervical Cancer, Managed With Chemo-radiotherapy (ct-rt). Poster 2573. 54. ASTRO Annual Meeting, Boston, USA 2012. Internacional Journal of Radiation Oncology biology physics. 2012; 85(3S): s434.
- S. Gómez, J.F. Pérez-Regadera, N. Gascón, S. Rodríguez, A. Bartolomé, M.A. Cabeza, E. Lanzós. Prognostic value of squamous cell carcinoma antigen (SCC) in cervical cancer managed with chemo-radiotherapy. Poster PO-0700. 31. ESTRO Congress. Barcelona, Spanien 2012. Radiotherapy and Oncology 2012;103:Suppl1-S272-3.
- Gómez Silvia, D´Ambrosi Rafael, Gascón Nieves, Hernandez Oscar, Guardado Sandra, Lechuga Carmen, Ruiz Ana, Bartolomé Adela, Perez-Escutia M. Angeles, Cabeza, M. Angeles, Perez-Regadera Jose Fermín. Valor pronóstico del Antígeno de células escamosas (AgSCC) en cáncer de cérvix avanzado, manejado con quimio-radioterapia (QT-RT). Poster 2978. XVII congreso de la S.E.O.R. 18-21 de Junio 2013, Vigo-España.

1. Marco Teórico

1.1. Epidemiología y etiología del Cáncer de Cérvix

El carcinoma de cérvix es el tercer tumor más prevalente en la mujer a nivel mundial(1). Cerca de 500.000 mujeres son diagnosticadas cada año de este tumor, el mayor porcentaje de los casos (85%) ocurren en países con escasos recursos sanitarios e inadecuados programas de cribado, alcanzando la primera causa de mortalidad por cáncer en las mujeres, en estos países. Por el contrario, en países desarrollados, la incidencia anual es de aproximadamente 8 casos por cada 100.000 mujeres, representando el 4% de los diagnósticos de cáncer en la mujer, y el 2% de mortalidad(2,3).

La incidencia máxima de los carcinomas invasivos de cérvix se sitúa en la quinta década de la vida, la de los carcinoma in situ en la cuarta década, y la de las lesiones displásicas en mujeres jóvenes entre la segunda y tercera década.

Las diferencias estadísticas observadas entre los países tanto en incidencia como en mortalidad son debidas a factores socio-culturales, educativos y principalmente, a la falta de sistemas sanitarios efectivos que lleven a cabo los programas de cribado mediante la utilización de la citología cervico-vaginal (frotis de Papanicolau), estrategia que ha mostrado una reducción de la mortalidad hasta en un 70% en los últimos 40 años en países desarrollados(4). Éste fenómeno epidemiológico se aplica para los carcinomas de cérvix de tipo escamoso, los cuales representan la mayoría de los casos (80%)(5), no obstante, en las últimas tres décadas ha aumentado la incidencia de los adenocarcinomas, esto posiblemente se deba a que la citología cervico-vaginal es menos efectiva para detectarlos(6). Se ha sugerido que la utilización de los métodos de tipado del virus del papiloma humano (VPH) puede mejorar la eficacia de la detección del cáncer de cuello uterino, incluyendo la de los adenocarcinomas (7). Gran número de datos a partir del seguimiento de mujeres en estudios controlados y aleatorizados han indicado que tipado del VPH es más efectiva como técnica de detección precoz para el NIC (neoplasia intraepitelial cervical) de alto grado y cáncer de cuello uterino en comparación con el cribado citológico(8). Con respecto a la sensibilidad, la citología tiene una sensibilidad alrededor de 61.3% frente al 91.1% del test de VPH tipaje, debido en parte a la variabilidad de interpretación de la citología. Con respecto a la especificidad la citología alcanza un 93.5% y el test de VPH un 89.3%, el uso conjunto de las dos técnicas alcanza casi un 100% en sensibilidad y especificidad con valores altos de valor predictivo negativo.

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años es 50%-70% para los estadios FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) Ib2 y IIb, 30%-50% para los

estadios FIGO III y 15% para los estadios FIGO IV. En mujeres que reciben tratamiento la supervivencia a 5 años en el estadio (ST) Ia es cerca del 100%, cayendo al 70-85% en los estadios FIGO Ib1 y IIa. La mortalidad es alta en las neoplasias cervicales localmente avanzadas que no son tratadas(1,9).

Actualmente, con los movimientos migratorios de poblaciones de países en vía de desarrollo que presentan más dificultades de acceso a revisiones ginecológicas y menos implantación de estrategias sanitarias de cribado, hacia países como España y otras regiones de Europa, se ha visto un aumento de la incidencia de tumores en estadios avanzados. En Los países de mayor renta de Europa, la mayoría de las pacientes se diagnostican en fases precoces de la enfermedad o incluso con lesiones no infiltrantes o premalignas que pueden ser tratadas de manera efectiva(10,11).

En España, los datos epidemiológicos del cáncer de cérvix según las últimas estimaciones del EUCAN (European Cancer Observatorie) muestran que las tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad para 100.000 mujeres son 9.1 y 2.7, respectivamente y una supervivencia global a los 5 años de 62.7% (12). El cáncer cervical se ubica como el séptimo cáncer más frecuente en las mujeres en España, y es el segundo tipo más frecuente para las mujeres entre 15 y 44 años de edad. (13). Cada año se realizan en España 7.600.000 citologías y 250.000 determinaciones de VPH. Sin embargo, en un estudio español se observó que alrededor del 80% de las mujeres con carcinoma invasor del cuello uterino no tuvieron una historia previa de citologías(14); las estrategias de prevención del cáncer de cérvix suelen basarse en cribados oportunistas y no son homogéneas en todo el país, con poblaciones diana y criterios dispares según la comunidad autónoma. Adicionalmente, no hay un sistema de registro único que recoja los datos de incidencia y mortalidad de toda España. Cerca de 2.4% de las mujeres en la población general española han tenido la infección cervical por VPH en un momento dado, y 55.8% de cánceres cervicales invasivos se atribuyen a los VPH 16 o 18(13). Estudios epidemiológicos recientes muestran que España es uno de los pocos países de Europa en los que la incidencia de cáncer de cérvix ha experimentado un incremento anual del 1% en los últimos años(14).

En términos generales, los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de cérvix incluyen la infección por VPH de alto riesgo (la cual se considera una causa necesaria, pero no suficiente para el desarrollo de una neoplasia cervical), el inicio a edad temprana de relaciones sexuales, múltiples compañeros sexuales, antecedentes de enfermedades de transmisión sexual, consumo de tabaco, uso prolongado de anticonceptivos orales, bajo

nivel socioeconómico, estados de inmunosupresión y carencia de dieta rica en micronutrientes(1,5).

Ha sido demostrado que el 99% de los casos de cáncer de cérvix a nivel mundial están asociados con serotipos de alto-riesgo del VPH(8). Su principal fuente de contagio son las relaciones sexuales y el papel profiláctico del preservativo frente a esto es controvertido(1). Existen más de 100 serotipos identificados de VPH, de los cuales los serotipos 16, 18, 31, 33, 35 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82, se consideran oncogénicos debido a su asociación al desarrollo de lesiones intraepiteliales potencialmente invasivas. En especial la infección por el serotipo 18 tiene un mal pronóstico e impacto negativo en la supervivencia(15).

El proceso de transformación maligna en las células infectadas por los serotipos de alto riesgo, se explica por la capacidad de las oncoproteínas de los genes virales E6 y E7, para integrarse en el genoma e inactivar genes supresores como el p53 y el del retinoblastoma Rb, activar oncogenes por la vía del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)(16,17) y la vía de la enzima telomerasa(18) (relacionada con el potencial ilimitado de la replicación de la célula neoplásica), e intervenir en la duplicación de los centrosomas, uno de los mecanismos implicados en la inestabilidad genómica(15,19).

Debido a que la infección persistente por serotipos de alto-riesgo de VPH es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de lesiones precursoras y cáncer de cérvix, la prevención primaria de estas infecciones es una estrategia cardinal; y es actualmente posible mediante las vacunas profilácticas de VPH que contienen *virus-like* partículas (VLPs) y proteínas HPV L1. Existen en la actualidad tres vacunas VPH-VPL que han sido evaluadas clínicamente, incluyendo la vacuna monovalente VPH 16 L1 VLP, la bivalente VPH 16/18 L1 VLP y la tetravalente VPH 6/11/16/18 L1 VLP. Los datos de eficacia de las vacunas bivalentes y tetravalentes han demostrado proteger contra las infecciones persistentes por el VPH 16 y /o VPH 18 en más del 90 % de las vacunadas hasta al menos 5 años después de la vacunación. La eficacia frente a Neoplasia Intraepitelial de alto grado NIC y adenocarcinoma in situ no se ha establecido. Los ensayos clínicos de las vacunas contra el VPH se iniciaron hacia el año 2001, ya se han publicado varios resultados de la eficacia de éstas, sin embargo la estimación real de la eficacia de la vacunación contra el cáncer de cuello de útero requiere aún seguimiento a más largo plazo de las poblaciones en estudio. Se espera que el efecto máximo de las actuales vacunas contra el VPH en unos 15-20 años sea una reducción del 75% -80% de los cánceres de cérvix (8,20,21).

Las líneas actuales de investigación en el cáncer de cérvix intentan determinar con mayor claridad el papel de determinados oncogenes (c-myc, ras)(22), genes supresores (ciclinas dependientes de quinasas, ciclinas, p16, p21, p27, bcl-2, MDM2), receptores de factores de crecimiento epidérmico (EGFR, C-erbB2) y receptores de factores de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), en la regulación del ciclo celular, apoptosis, angiogénesis e interacciones con las oncoproteínas virales del VPH(17,23,24), que lleven a desarrollar armas terapéuticas que actúen de forma más específica(25,26).

1.2. Historia natural

La localización donde se desarrollan las lesiones intraepiteliales potencialmente neoplásicas, es la unión escamo-cilíndrica, límite entre el epitelio escamoso que reviste el exocérnix y el epitelio cilíndrico que reviste el endocérnix. Esta zona de transformación varía a lo largo de la vida de la mujer influenciada por los cambios hormonales, uso de anticonceptivos orales y durante el embarazo.

La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias debido a la efectividad del sistema inmune en condiciones normales para eliminar el virus. La resolución espontánea de la infección ofrece cierto grado de protección frente a reinfecciones por el mismo tipo de VPH, habiéndose descrito cierto grado de inmunidad cruzada entre tipos virales. Sin embargo, la infección crónica sumada a los demás factores de riesgo previamente nombrados, puede evolucionar produciendo las lesiones intraepiteliales que incluye todos los cambios premalignos, que van desde la displasia leve, moderada, severa hasta el carcinoma *in situ* y, éste, asimismo, puede progresar a carcinoma invasivo. Aún no existen métodos que puedan predecir la evolución de las lesiones; actualmente, de todos los carcinomas de cérvix diagnosticados, dos tercios son *in situ* y sólo un tercio son infiltrantes o invasivos. El carcinoma *in situ* es claramente un precursor del carcinoma infiltrante. Esta conclusión se sustenta en los siguientes hallazgos: 1) la presencia de focos de carcinoma *in situ* y de carcinoma infiltrante coexistentes de forma frecuente en enfermas con tumores de cérvix, 2) el desarrollo de un carcinoma infiltrante hasta en el 70% de las mujeres no tratadas y seguidas durante un mínimo de 12 años tras el diagnóstico de carcinoma *in situ*, y 3) el hecho de que la mayoría de los carcinomas infiltrantes de cérvix se originan a partir de focos de displasia o carcinoma *in situ*. La duración media de la infección VPH varía según las diferentes series entre 6-12 meses y 2 años. Los serotipos más agresivos de VPH pueden acortar dramáticamente el intervalo de tiempo de infección a neoplasia, así como la progresión a estadios avanzados desde una neoplasia de novo(11). El cáncer de cérvix es una neoplasia silenciosa y de larga evolución, que no suele dar síntomas en las etapas

iniciales o estos ser inespecíficos como el sangrado postcoital o cambios en la consistencia y cantidad del flujo vaginal. Por lo general, el tumor sigue un patrón relativamente ordenado de progresión, la enfermedad local extensa infiltra por contigüidad directa estructuras adyacentes como parametrios, vejiga, los uréteres, el recto, la vagina, ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos ocasionando la triada de dolor ciático, edema de miembros inferiores e hidronefrosis o hematuria e incontinencia en el caso de una fístula vesicovaginal(5). La diseminación metastásica se produce hacia parametrios, los ligamentos parametriales, cardial y uterosacro; en un principio a los ganglios linfáticos pélvicos, luego a los ganglios paraaórticos y por último a sitios distantes como pulmones, hígado y hueso. Es extraño encontrar una diseminación hematógena a distancia al diagnóstico inicial aun en tumores avanzados.

1.3. Recomendaciones del cribado poblacional para el cáncer de cérvix

Las guías de la *American Cancer Society (ACS) 2012* recomiendan que en toda mujer se realice una primera citología a los 3 años después del primer coito, o a los 25 años de edad con una vida sexual activa, repetirla al año, si ésta es normal repetirla cada 3 años hasta el final del cribado a los 65 años. En mujeres ≥ 35 años se recomienda la realización de la citología en conjunto con la determinación de ácido desoxirribonucleico (ADN) de VPH, si ambas son normales repetirlas con un intervalo de cada 5 años, si la citología es negativa y la detección de VPH positiva, repetir ambos exámenes anualmente.

En mujeres $<$ de 25 años una citología positiva para lesión de bajo grado precisa repetir la prueba a los 6 y 12 meses, si ambas resultan negativas, se volverá al cribado estándar; si alguna es positiva se realizará colposcopia.

En mujeres $>$ de 25 años con citología positiva, ya sea para lesiones de bajo o alto grado se realizará colposcopia y toma de biopsia, proporcionando un diagnóstico histológico de certeza(27).

1.4. Clasificación patológica

La clasificación de Bethesda del National Cancer Institute (NCI), revisada en 2001(28) (Tabla 1. **Informe Citológico**) creó una terminología uniforme en los resultados de las citologías y biopsias de cérvix para evitar definiciones descriptivas ambiguas anteriores y de significado clínico incierto. Se describen dos tipos de lesiones. Por una parte las lesiones de bajo grado (*low grade*), que incluyen las alteraciones celulares por infección de VPH y las displasias leves (NIC-1); y por otra parte las lesiones de alto grado (*high grade*) que incluyen las displasias moderadas y graves (NIC-2, NIC-3), y el carcinoma *in situ*. Las lesiones de alto grado se consideran de mayor potencial de transformación maligna, y está justificado su tratamiento(27,28).

El 80% de las neoplasias de cérvix son de estirpe epidermoide, aproximadamente un 15% son adenocarcinomas y el 5% restante otros tipos histológicos (

Tabla 2. Clasificación Histológica De Los Tumores Epiteliales De Cérvix). Hay reportados casos de sarcomas primarios y linfomas primarios y secundarios. No existen diferencias en la evolución entre los tumores epidermoides y adenocarcinomas, sin embargo, los adenoescamosos y Glassy cell se comportan con mayor agresividad(29).

Tabla 1. Informe Citológico. Sistema Bethesda modificado, 2001

Fehler! Textmarke nicht definiert.Valoración de la muestra	
Satisfactoria	No datos clínicos
Insatisfactoria	Error en identificación
Muestra rechazada / no procesada	Artefacto
Muestra procesada y examinada	Hipocelularidad
	Citolisis
	Inflamación
	Fondo hemático
	Ausencia células endocervicales
INTERPRETACIÓN/ RESULTADO	
Valoración funcional	
Compatible con edad e historia.	
No compatible con edad e historia.	
No valorable.	
Negativo para lesión intraepitelial o malignidad	
Infección:	
<i>Trichomonas vaginalis</i>	
Hongos (consistentes con <i>Candida sp</i>)	
Cambios en flora sugestivos de vaginosis bacteriana	
Bacterias consistentes con <i>Actinomyces sp</i>	
Cambios celulares sugestivos de virus del Herpes simple	
Otros	
Cambios celulares reactivos asociados con:	
Inflamación (incluye reparación típica)	
Atrofia ("vaginitis atrófica")	
Radioterapia	
DIU	
Células glandulares (post-histerectomía)	
Otros	
Anomalías de la célula epitelial	
Células escamosas:	
<ul style="list-style-type: none"> Células escamosas atípicas (ASC) <ul style="list-style-type: none"> De significado indeterminado (ASC-US) No puede excluirse H-SIL (ASC-H) Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado(L-SIL): <ul style="list-style-type: none"> Displasia leve/CIN 1 Infección por virus papiloma VPH Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (H-SIL): <ul style="list-style-type: none"> Displasia moderada, severa y CIS/CIN 2 y 3 Con características sugestivas de invasión (si se sospecha invasión) Carcinoma epidermoide 	
Células glandulares:	
<ul style="list-style-type: none"> Células glandulares atípicas (AGC) <ul style="list-style-type: none"> Endocervicales (NOS o especificar en comentarios) Endometriales (NOS o especificar en comentarios) Glandulares (NOS o especificar en comentarios) Células atípicas, sugestivas de neoplasia <ul style="list-style-type: none"> Endocervicales Glandulares Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS) Adenocarcinoma <ul style="list-style-type: none"> Endocervical Endometrial Extrauterino No específico (NOS) 	
* Otras neoplasias malignas (especificar)	

Tabla 2. Clasificación Histológica De Los Tumores Epiteliales De Cérvix

Variedades de carcinoma de estirpe epidermoide

1. Microinvasivo
2. Invasivo
3. Verrucoso
4. Condilomatoso
5. Papilar
6. Tipo linfoepitelioma

Variedad de adenocarcinomas

1. Tipo mucinoso: endocervical, intestinal, en anillo de sello
2. Endometrioide con y sin metaplasia escamosa
3. Célula clara
4. Seroso
5. Mesonéfrico
6. Villoglandular bien diferenciado

Otros carcinomas

1. Adenoescamoso
2. Glassy cell (vidrio esmerilado)
3. Mucoepidermoide
4. Adenoide quístico
5. De células basales glandulares
6. Carcinoide
7. De células pequeñas
8. Indiferenciado

1.5. Estudio de Extensión y Estadíaje.

Cuando se confirma histológicamente el diagnóstico de una neoplasia de cérvix, se debe realizar una exploración física general y ginecológica completa, que permita hacer un estadíaje clínico, determinar los factores pronósticos y plantear las opciones terapéuticas. La clasificación de la FIGO tiene en cuenta, el tamaño tumoral, el compromiso vaginal y/o parametrial, la extensión a vejiga/recto y la presencia de hidronefrosis.

Esta clasificación requiere solo las siguientes pruebas complementarias las pruebas complementarias a una radiografía de tórax, urografía intravenosa y enema baritado; reserva la cistoscopia y la proctosigmoidoscopia para pacientes con sospecha clínica de invasión tumoral en vejiga o recto, en tumores bulky (> 4 cm) y en pacientes con estadios clínicos IIB o superior. Si existe sospecha clínica de afección ósea está indicada la realización de una gammagrafía ósea.

En 2009, la versión de la FIGO 1994 fue actualizada. El cambio más significativo fue la modificación del estadio IIA, subdividiéndolo en IIA1 (tumores clínicamente visibles, menores de 4 cm) y IIA2 (tumores mayores de 4 cm). Esta modificación surgió derivada de la evidencia de que las pacientes con tumores mayores de 4 cm tienen un riesgo aumentado de recurrencia y menor supervivencia a 5 años, comparativamente, que aquellas mujeres con lesiones de menor tamaño (Tabla 3 Estadios FIGO 2009) (29).

La clasificación de la FIGO aunque no valora el compromiso ganglionar, ni la invasión linfovascular, es ampliamente utilizada a nivel mundial y continua siendo el estándar para realizar el estadíaje de las pacientes con cáncer de cérvix. No se diseñó con la intención de ser una guía terapéutica sino con el propósito de poder realizar comparaciones basadas en métodos de estadificación uniformes accesibles en cualquier país del mundo, dadas las grandes desigualdades a nivel de recursos sanitarios y disponibilidad de pruebas de imagen entre países en vía de desarrollo y desarrollados.

De manera complementaria, la realización de la TAC (tomografía axial computarizada), la RMN (resonancia nuclear magnética) y el PET-CT (tomografía por emisión de positrones) aportan valiosa información a la hora de planificar el tratamiento y deben constar en las historias clínicas, aportando información complementaria que será utilizada en el manejo terapéutico de la paciente.

Por un lado, la TAC abdomino-pélvica, permite descartar la presencia de ureterohidronefrosis lo que obviaría la realización de la urografía intravenosa, ayuda a definir el volumen tumoral, en menor grado la afección parametrial y la posible diseminación a ganglios pélvicos o paraaórticos y es indispensable en la planificación del tratamiento radioterápico tanto de teleterapia como de braquiterapia endocavitaria.

La RMN pélvica valora con mayor precisión que la TAC el volumen tumoral, la infiltración parametrial y la relación del tumor con órganos adyacentes como la vejiga y el recto (30,31).

El PET-CT al ser una técnica de imagen funcional que combina las estructuras anatómicas con una imagen que traduce el metabolismo celular, permite valorar el tamaño tumoral, la afectación ganglionar pélvica y paraaórtica. Aunque no es un estudio de rutina, ha demostrado ser un valioso recurso para la planificación del tratamiento radioterápico (32,33).

El estudio de Lai Ch(34) en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado, aleatorizadas a estadiaje clínico o quirúrgico, concluyó que la supervivencia global (SG) y SLE fueron peor en las pacientes en las que se realizó linfadenectomía de estadiaje, posiblemente secundario a las complicaciones postquirúrgicas y al estado de inmunosupresión provocado por la cirugía (Cx). La linfadenectomía abierta se asocia con un riesgo de complicaciones muy superior al empleo de linfadenectomía extraperitoneal o transperitoneal laparoscópica, además su realización aumenta el riesgo de complicaciones abdominales en las pacientes irradiadas(5).

La detección de diseminación ganglionar a nivel paraaórtico establece un peor pronóstico de las pacientes. No hay un procedimiento diagnóstico no invasivo que sea efectivo en la valoración de los ganglios paraaórticos. El estudio Gynaecologic Oncology Group (GOG) 63, en enfermas con estadios IIB, III y IVA, exploró la fiabilidad de la linfografía, la TAC y la ecografía en el diagnóstico de los ganglios paraaórticos, y demostró que la exploración más fiable era la linfografía, con sólo un 6% de falsos negativos en el estadio IIB (35).

El estudio de Vergote publicado en 2003(36), mostró los resultados del seguimiento desde 1998 al 2001, de 42 pacientes con cáncer de cérvix estadios IB2, IIB y III a las que se les realizaba TAC para determinar afectación paraaórtica y linfadenectomía de estadiaje. Mostró que tras la estadificación quirúrgica 18% de las pacientes con TAC negativo, tenían ganglios metastásicos positivos (N+). La SG al año fue de 88% para las pacientes sin ganglios metastásicos (N-), frente a un 33% en las N+.

Por otro lado, está el estudio de Mortier(37) con 80 pacientes sin afectación paraaórtica en TAC, PET o ambos. Tras la linfadenectomía, 13% de las pacientes eran N+. La SG a 2

años fue 76% en las pacientes N- y 16% en N+. La fiabilidad de la RNM en el diagnóstico de la afectación paraaórtica ha sido estudiada por Ebner, encontrando una sensibilidad del 55% y una especificidad del 71%(30).

La determinación de marcadores tumorales en suero como: el Ag-SCC, el Cyfra, el antígeno carcinoembrionario (CEA)(38–40), sirve como factor pronóstico, monitorización de la respuesta al tratamiento y en el seguimiento evolutivo de las pacientes. Sin embargo, las guías *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) no incluyen dentro del estudio de extensión y su uso queda limitado a la disponibilidad y los recursos de cada hospital(41).

Tabla 3 Estadios FIGO 2009

<p>Estadio I: Carcinoma cervical limitado al cérvix.</p> <p>IA: Carcinoma invasivo pre-clínico, sólo diagnosticado microscópicamente. Invasión del estroma máximo 5 mm de profundidad desde la base del epitelio y 7 mm o menos de crecimiento horizontal.</p> <p>IA1: Invasión del estroma no mayor a 3 mm de profundidad y de 7 mm o menos de crecimiento horizontal.</p> <p>IA2: Invasión del estroma mayor de 3 mm pero menos de 5 mm de profundidad y de 7 mm o menos de crecimiento horizontal.</p> <p>Nota: La profundidad de la invasión de un tumor se define como la profundidad medida desde la unión epitelio-estromal hasta el lugar más profundo de la invasión. La invasión del espacio vascular venosa o linfática no afecta la clasificación. Toda lesión diagnosticada macroscópicamente incluso con invasión superficial es un IB.</p> <p>IB: Lesión confinada al cérvix clínicamente visible, o lesión microscópica mayor que IA2.</p> <p>IB1: Lesión clínicamente visible de 4 cm o menos de dimensión máxima.</p> <p>IB2: Lesión clínicamente visible de más de 4 cm de dimensión máxima.</p> <p>Estadio II: Carcinoma de cérvix que invade más allá del útero, pero no la pared pélvica ni el tercio inferior de la vagina.</p> <p>IIA1: Lesión clínicamente visible de 4 cm o menos de dimensión máxima.</p> <p>IIA2: Lesión clínicamente visible de 4 cm o más de dimensión máxima.</p> <p>IIB: tumor con invasión parametrial.</p> <p>Estadio III: Carcinoma de cérvix que se extiende a la pared pélvica y/o tercio inferior de la vagina y/o produce hidronefrosis o riñón no funcionante.</p> <p>IIIA: Tumor que afecta el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica.</p> <p>IIIB: Tumor que se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñón no funcionante.</p> <p>Estadio IV: Tumor que se encuentra fuera de la pelvis con infiltración de la mucosa de la vejiga o recto (IVA) o metástasis a distancia (IVB). La presencia de edema “bulloso” no constituye por sí solo un criterio para clasificarlo como estadio IV.</p>

1.6. Factores pronósticos en el Cáncer de Cérvix

Hasta la actualidad son varios los factores pronósticos estudiados en el cáncer de cérvix. Algunos factores están en relación directamente con las pacientes, como es la edad y el estado general valorado por la escala de ECOG performance status (Eastern Cooperative Oncology Group). Y otros factores con mayor valor pronóstico son dados por las características del tumor como: el estadio y el tamaño tumoral, la afección ganglionar, la invasión en profundidad del tumor, la presencia de invasión linfovascular, el tipo histológico, el grado de diferenciación y las características moleculares(42).

Dentro de las características de las pacientes, se han documentado factores pronósticos, como la edad, el ECOG y los niveles de Hb. En relación a la edad como factor pronóstico, se encuentra información controvertida, por un lado, se hayan estudios como el de Meanweal et al. donde los autores concluyeron que la edad menor de 40 años no es un factor de mal pronóstico en el cáncer de cérvix(43). Así mismo, en el estudio de Tseng (44) se demostró en el análisis multivariado que la edad avanzada es un factor pronóstico independiente, que repercute negativamente en la SG de las pacientes en comparación con la edad más temprana. Contrariamente, en otros estudio, se ha observado que las mujeres más jóvenes presentan una menor probabilidad de respuesta a la quimioterapia (QT), por lo que se ha postulado que en este grupo de edad se encontrarían tumores más agresivos con una menor respuesta a la quimioterapia y por ende peor pronóstico(45). Algunos autores sugieren que la inconsistente información científica en este tema, se pueden explicar dado las diferencias entre los regímenes de tratamiento y la falta de protocolos homogenizados entre los estudios.

Con respecto al índice de ECOG, se describe que hay una relación inversamente proporcional entre el performance status de las pacientes y la supervivencia, asociándose un menor ECOG con una mayor supervivencia. Sin embargo, en algunos estudios donde se han estudiado los factores pronósticos del cáncer de cérvix, el índice de ECOG muestra una significancia estadística en los análisis univariado, no siendo así en los resultados de los análisis multivariados(26).

En el estudio de Choi et al. donde participaron 85 pacientes con cáncer de cérvix, tratadas con RT-QT, los autores demostraron mediante el análisis multivariado que los niveles de Hb durante el tratamiento fueron un factor pronóstico independiente en la SLE en pacientes sin LN metástasis por RMN(46).

Estos factores asociados a otras características pronósticas como el estadio avanzado, el tamaño tumoral y/o la infiltración ganglionar, representan una menor supervivencia global como libre de enfermedad.(44,47).

El estadio tumoral al diagnóstico es el principal factor pronóstico en cuanto a la aparición de recidivas pélvicas y a la SG a 5 años, siendo 90-80%, 60%, 30% y 5% para los estadios I, II, III y IV, respectivamente(48). El estadio tumoral se correlaciona con: el tamaño del tumor, el riesgo de afectación ganglionar pélvico y paraaórtico, y con la posibilidad de diseminación metastásica (49). Aunque la clasificación de la FIGO no tiene en cuenta los hallazgos en pruebas complementarias como la TAC, RMN ni la linfografía, éstas aportan información sustancial de cara al diagnóstico y a la planificación del tratamiento más apropiado(50).

Como se nombró anteriormente, en la nueva clasificación de la FIGO 2009 se subdivide el estadio IIA en 1 y 2 dependiendo del tamaño tumoral (menor o mayor de 4 cm, respectivamente) dadas las implicaciones clínicas de estas diferencias de tamaño en la evolución de las pacientes(29,51).

Hay varios estudios que encuentran una correlación entre el tamaño del tumor, una menor supervivencia y una peor respuesta a la radioterapia(52,53).

Aunque no está contemplada en la clasificación de la FIGO la afectación de los ganglios linfáticos pélvicos o paraaórticos, tienen esto tiene un significado importante en la supervivencia de las pacientes, impactando de manera negativa. Frecuentemente, la primera estación en la diseminación extrapélvica de la enfermedad son los ganglios linfáticos paraaórticos, su invasión tumoral confiere un especial mal pronóstico al carcinoma de cérvix localmente avanzado(54,55). Tanaka(56) comprobó como la supervivencia a 5 años de las pacientes tratadas con cirugía, era diferente en función de la afectación ganglionar, así en las pacientes con afectación ganglionar paraaórtica, era del 10%, de un 49% cuando la afectación ganglionar era pélvica, y de un 92% cuando no había afectación ganglionar. Además, el número de ganglios pélvicos afectados repercutía en la supervivencia de las pacientes, describiendo porcentajes de SG a 5 años en función del número de ganglios afectados: 62% si sólo existía 1 ganglio positivo, 36% si dos, 20% para 3-4 positivos y 0% si 5 o más ganglios positivos.

La invasión en profundidad del estroma es otro factor pronóstico importante que se contempla en la clasificación de la FIGO(29,57). Una invasión del estroma mayor de 10 mm o de más del 70% del estroma se asocia a un peor pronóstico(58), mientras que una intensa respuesta inflamatoria en el estroma del cérvix predice una mejor evolución futura(59).

La invasión del espacio linfovascular (IELV), se ha visto que es un factor pronóstico independiente, que confiere un mal pronóstico, siendo importante su conocimiento para la toma de decisiones terapéuticas(60). En el estudio de Takeda 2002(55), en pacientes con carcinoma de cérvix estadio IB a IIB tratadas con histerectomía y linfadenectomía retroperitoneal se observó que las en aquellas pacientes con tumor confinado al cérvix, sin invasión de parametrios, ni metástasis ganglionares, la invasión del espacio linfovascular fue el factor pronóstico más importante. En éstas pacientes la administración de tratamiento adyuvante radio-quimioterápico RT-QT aumentó la supervivencia a 5 años con respecto a las pacientes que no recibieron tratamiento 94.7% y 60%, respectivamente $p=0.034$. Otras publicaciones indican que dicha invasión se correlaciona con el grado de penetración del tumor en el estroma del cérvix y con la infiltración ganglionar. Sin embargo, cuando se conocen estos dos factores, la invasión vascular carece de valor pronóstico independiente(54,55).

El tipo histológico adenocarcinoma se asocia a un peor pronóstico, en la publicación de Eifel 1995(61), se analizaron 1767 pacientes con carcinomas de cérvix estadios IB, tratados con radioterapia, se evidenció una correlación entre el tipo histológico y la supervivencia. En el análisis multivariante el riesgo relativo de muerte fue 1.9 veces mayor para las 106 (5.9%) pacientes con adenocarcinomas de 4 o más centímetros (cm) de diámetro que para los carcinomas escamosos ($p<0.01$). Igualmente, en la reciente publicación de Galic 2012(62) que recoge una muestra de 24.562 pacientes con cáncer de cérvix entre 1988 a 2005, de las cuales 77% eran tumores epidermoides, 17% adenocarcinomas y 6% adenoescamoso; se observó que entre las mujeres en estadios IB1-IIA, las pacientes con adenocarcinomas (26.7%) en comparación con las pacientes con tumores epidermoides (16.9%), tuvieron un 39% más de probabilidad de morir de su tumor, hallazgos fueron estadísticamente significativos (HR = 1,39, IC 95%, 1,23-1,56). Así mismo, en las pacientes con enfermedad avanzada (estadio IIB-IVA), las mujeres con adenocarcinomas tuvieron un 21% más probabilidades de morir a causa de su tumor que aquellas con neoplasias escamosas (HR = 1,21, IC 95%, 1,10-1,32). En el análisis de supervivencia, las pacientes en estadio IIIB, tuvieron una SG a 5 años fue del 31,3% (IC 95%, 29.2-33.3%) en los tumores epidermoides vs. 20,3% (IC 95%, 14.2-27.1%) para los adenocarcinomas. También otros tipos histológicos como el carcinoma de células vidriosas, el carcinoma adenoide quístico y por supuesto, el carcinoma de células pequeñas (indiferenciado) que es el más agresivo, se asocian a un peor pronóstico. No obstante el carcinoma verrucoso tiene muy buen pronóstico(54).

El grado de diferenciación de los tumores y su relación directa con la supervivencia se ha observado en varias series, existiendo una tendencia a que tumores de más alto grado se asocian a una disminución de la supervivencia. Así lo describe Galic en mujeres en estadios IIB-IV donde se vio una disminución en la supervivencia cáncer específica (SCE) a menor grado de diferenciación de los tumores(52). También, Lea 2002(63) lo observó en el análisis de paciente con adenocarcinomas en quienes hubo una disminución de la SG asociada al incremento del grado del tumor. E igualmente, Eifel observó este fenómeno, notando una disminución en la supervivencia asociada a una pobre diferenciación celular(61,64).

También se han estudiado otros factores pronósticos a nivel molecular en el cáncer de cérvix. En relación a la angiogénesis y la hipoxia, los datos experimentales sugieren que tanto el factor inductor de hipoxia (HIF-1 α), como la Anhidrasa carbónica 9 (CA9), se han asociado a un peor pronóstico(65–67). Así mismo, se ha visto que, la ciclooxigenasa-2 (COX-2) tiene un impacto pronóstico negativo. Mediante la inhibición de la COX-2 se consigue aumentar la respuesta del tumor a la radiación, por medio de la inhibición de la reparación del ADN dañado tras radiación(68,69). La sobreexpresión del EGFR así como la coexpresión de EGFR y C-erbB2 ha mostrado estar relacionado aumento de la radioresistencia, lo que se traduce en un incremento de la probabilidad de recaída pélvica y disminución de la SLE(25). Otros factores moleculares se han estudiado como la presencia de trombocitosis(70,71), grado de ploidia tumoral y fracción de células tumorales en fase S del ciclo celular(72), la presencia de DNA de VPH detectado por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa PCR en ganglios linfáticos locoregionales libres de tumor(73,74), la expresión de la glicoproteína CD44 y sus isoformas, la enzima proteolítica metaloproteasa 9, y la proteína p53(24).

1.7. Antígeno del carcinoma de células escamosas (Ag-SCC)

El antígeno del carcinoma de células escamosas (Ag-SCC), es una de las 14 subfracciones del antígeno tumoral tisular 4 (TA-4), el cual fue descrito por primera vez en 1977 por Kato y Torigoe y pertenece a la familia de las serpinas (inhibidores endógenos e intracelulares de la serin proteasa) una súper familia de proteínas presentes en plantas, animales, virus y hongos. Dentro de la familia de las serpinas se encuentran las ovoserpinas: maspina, Ag-SCC1, Ag-SCC2 y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 2 (PAI2) ubicados en el cromosoma 18q21.3(75,76), otras ovoserpinas se hallan en el cromosoma 6. Estas proteínas regulan eventos proteolíticos en las células eucariotas asociados a la coagulación, fibrinólisis, apoptosis, inflamación e influyen en las enzimas claves para la invasión de las células tumorales y el desarrollo de metástasis(8).

El marcador tumoral, Ag-SCC no es órgano ni cáncer específico, sus niveles se elevan en carcinomas de células grandes no queratinizante y en carcinomas epidermoides de cérvix, vulva, vagina, cabeza y cuello, esófago, ano, pulmón y en pacientes con tumores escamosos de piel en estadios avanzados, así como en enfermedades benignas tales como psoriasis, eczema, foliculitis, sarcoidosis, reacciones de recall e insuficiencia hepática y renal. Por el contrario, no se expresa en carcinomas no queratinizante de células pequeñas(77,78).

Aunque se necesitan más estudios in vitro o modelos preclínicos para aclarar las bases bioquímicas de las funciones del Ag-SCC. Lo que conocemos del Ag-SCC que es una glucoproteína con un peso molecular de 48 kDa, tiene dos isoformas Ag-SCC1 y Ag-SCC 2, que tienen 92% de homogeneidad genética, estructuralmente ambas isoformas son casi idénticas, sólo se diferencian en sus sitios reactivos lo que podría suponer diferencias sus funciones biológicas.

El Ag-SCC-1 es la forma neutra, se encuentra en el citoplasma de tejido normal y tumoral. Inhibe la cisteín proteasa (papain-like cyst cathepsina proteinasa) S,K, L; y es un inhibidor de quimotripsina. Se ha demostrado que impide la apoptosis mediada por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), las células asesinas naturales (NK), agentes citotóxicos y la radiación. La forma ácida, el Ag-SCC 2, se encuentra predominantemente en el tejido tumoral y en la periferia de éste. Inhibe la serin proteasa cathepsina G y la quinasa de los mastocitos, estimula la producción de metaloproteasas de matriz, alterando así la capacidad invasiva de las líneas celulares de carcinomas de células escamosas.

Las dos isoformas, Ag-SCC1 y el Ag-SCC2 son capaces de regular eventos proteolíticos implicados tanto en procesos normales como por ejemplo la remodelación de tejidos y el procesamiento de proteínas, así como en procesos patológicos como la progresión e invasión tumoral(79). Éste antígeno está presente en el epitelio cervical normal y su expresión se incrementa en lesiones displásicas y en el carcinoma epidermoide de cérvix, especialmente en tumores bien y moderadamente diferenciados(77). En el estudio realizado por Maruo et al(80), se observaron los siguientes eventos con respecto a la expresión de Ag-SCC en células escamosas de cáncer de cérvix: 1. La expresión del Ag-SCC aumentó durante la transformación neoplásica del epitelio escamoso cervical. 2. El patrón de expresión del Ag-SCC coincidió estrechamente con la expresión del receptor de EGF (EGFR) en las neoplasias escamosas de cérvix. 3. La producción del Ag-SCC por las células de carcinoma epidermoide cervical CaSki (línea celular derivada de carcinoma cervicouterino con secuencias integradas de VPH 16) fue estimulada por EGF 4. El 17 beta-estradiol y la L-triyodotironina regularon al alza la expresión de EGFR, el potencial proliferativo y la producción del Ag-SCC en las células CaSki del carcinoma cervical. Estos

hallazgos sugieren que la expresión del Ag-SCC y el EGFR en el carcinoma de cérvix está relacionada con los procesos de diferenciación o dediferenciación de las células tumorales. Los altos niveles de Ag-SCC podrían ser un indicador del potencial proliferativo de los tumores epidermoides de cérvix y que en estos tumores podría existir un sistema autocrino, en el que el EGF sirve como señal.

Otros autores han postulado que el Ag-SCC puede contribuir a la supervivencia de las células escamosas de la apoptosis inducida por la radiación mediante la regulación de la vía del p38 MAPK(81) pues la radioterapia desencadena la activación de una vía apoptótica con la participación de la caspasa-9, la caspasa- 3, la p38 MAPK (p38 proteína quinasa activada por mitógenos) y la MKK3/MKK6 fosforilada. Esto lleva a deducir que el Ag-SCC juega un papel en la resistencia tumoral a la radiación(82,83).

Hay que aclarar que en la mayoría de los estudios que evalúan la utilidad clínica del Ag-SCC como marcador tumoral tisular se ha medido la totalidad del antígeno y no cada una de sus isoformas. En mujeres sanas el percentil 99 del Ag-SCC circulante en el plasma se encuentra en concentraciones de 1.9 mu/L. No existe un punto de corte de laboratorio específico para tumores de cérvix, normalmente cada centro hospitalario define su punto de corte. La mayoría de los estudios toman como punto de corte entre 1.5 y 2.5 mu/L(8,42,84). El Ag-SCC tiene una vida media plasmática de 20 minutos y se ha observado en las pacientes con cáncer de cérvix en estadios tempranos tratados quirúrgicamente, que los niveles vuelven a los valores normales tras cirugía en las 24 a 48 horas siguientes(75,76,82,85,86).

1.7.1. Técnicas de determinación de los niveles de Ag-SCC

Las primeras determinaciones del Ag-SCC en suero fueron realizadas por Kato en 1977 basadas en una técnica de radioinmunofluorescencia (RIA)(75). El laboratorio ABBOTT ha sido la casa comercial que desde 1988 basado en inmunoensayos ha ido desarrollado y comercializado tecnologías que permiten una mayor rapidez en el procesamiento de las muestras y mayor exactitud en la determinación de los valores del Ag-SCC en suero. En 1988 desarrolló un sistema llamado IMX primer instrumento automatizado de inmunoensayo y a continuación, en 1999 el sistema ARCHITECT i2000, sistema basado en quimioluminiscencia(87).

El ensayo ARCHITECT i2000 Ag-SCC es un inmunoensayo de dos pasos para la determinación cuantitativa del Ag-SCC en suero y plasma de humanos, utilizando tecnología de CMIA (Inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes).

En el primer paso, la muestra y las micropartículas paramagnéticas recubiertas con el Ag-anti-Ag-SCC se combinan.

El Ag-SCC presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas con el Ag anti-Ag-SCC. Después de lavarlas, se añade al complejo Ag-anti-Ag-SCC un conjugado de acridinio para el desarrollo de la reacción.

Se realiza otro ciclo de lavado y se añade a la reacción de mezcla dos compuestos llamados soluciones pre-trigger y trigger. La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz luminiscencia. La concentración de Ag-SCC existente en la muestra es directamente proporcional a las unidades de radioluminiscencia (RLU), cuyas lecturas se integran automáticamente en una curva de calibración previamente realizada. Mediante esta integración se conoce la concentración de Ag-SCC en la muestra correspondiente. El sistema está sometido a un proceso diario de control y mantenimiento para asegurar la calidad de los resultados(88).

En el Hospital 12 de Octubre, la determinación de los valores del Ag-SCC se realizó hasta Mayo del 2005 utilizando el sistema IMX en el que el valor de corte normal del Ag-SCC era hasta 1.5ng/ml, posteriormente y hasta la actualidad se utiliza el sistema ARCHITECT i2000 con valor de corte normal hasta 2.5 ng/ml, y un coeficiente de variación de 5.67%. Ejemplo: si una paciente en seguimiento de tratamiento por un cáncer de cérvix tiene un Ag-SCC en 2.2ng/ml y en una segunda muestra de control pasados unos meses tiene un 2.32 ng/ml, en ausencia de exploración clínica y pruebas patológicas, podremos asumir que esta elevación es debida al coeficiente de variación dado por el laboratorio ($2.2 \text{ ng/ml} \pm 0.124$).

1.7.2. Aplicación clínica del Ag-SCC en el cáncer de cérvix:

Se ha estudiado la utilidad del Ag-SCC en el manejo de tumores de cérvix epidermoides y adenoescamosos; la inmunohistoquímica ha mostrado la presencia de éste antígeno principalmente en tumores queratinizados y de células grandes no queratinizados mientras que en carcinomas indiferenciados y de células pequeñas no se ha detectado(89):

El Ag-SCC ha sido involucrado como factor predictor de invasión tumoral, afectación ganglionar o necesidad de tratamientos adyuvantes en multitud de situaciones clínicas en cáncer de cérvix, entre las que se encuentran las siguientes:

-Screening y diagnóstico: En el diagnóstico inicial de las pacientes con cáncer de cérvix, el Ag-SCC se encuentra elevado hasta en un 60% de las pacientes.

En estadios IB-IIA se eleva aproximadamente en el 24-53% de las pacientes(82).

En estadio IIB-IV se eleva aproximadamente en el 75-90% de las pacientes(82,90).

La concentración de Ag-SCC pre-tratamiento se correlaciona con el estadio tumoral y el tamaño tumoral(91-93).

Sin embargo no se recomienda en la actualidad en el screening de cáncer de cérvix.

-Predictor de metástasis ganglionares:

En estadios IB o IIA, la sensibilidad de la elevación del Ag-SCC pre-tratamiento para detectar metástasis ganglionares tiene un rango entre el 60 al 87%, y una especificidad entre el 41-91%(91-94).

En el estudio de Hong 1998: en un total de 401 pacientes, además del estadio, solo las altas concentraciones de Ag-SCC (10 mu/L) fueron asociadas con la presencia de invasión ganglionar en el TAC(95).

En estadios IB antes de cirugía, con un valor de corte de 4 mu/L del Ag-SCC, se ha reportado una sensibilidad del 59% y una especificidad del 94%, valor predictivo positivo y negativo del 65% y 92%, respectivamente, para detectar metástasis ganglionares(96).

En otro estudio con 171 pacientes la sensibilidad para las metástasis ganglionares fue de 58%, 45% y 23% usando puntos de corte de 2, 4 y 8.6 mu/L respectivamente; el valor predictivo positivo fue 51%, 70% y 100%, y el valor predictivo negativo estuvo entre 84 y 89%(97).

Lin en su estudio con 284 pacientes con ST IB y IIA tratadas con histerectomía y linfadenectomía pélvica, evidenció que en las enfermas con concentraciones de Ag-SCC pre-tratamiento menores de 8 mu/L no hubo metástasis ganglionares, mientras que en el 65% con niveles de Ag-SCC mayores de 8 mu/L hubo metástasis ganglionares(98).

Varios estudios demuestran que elevaciones de Ag-SCC mayores 4 mu/L se correlacionan con un aumento de la probabilidad de compromiso ganglionar o invasión locoregional(95,96,98).

-Identificación de pacientes que requerirán radioterapia adyuvante a Cx:

En 337 pacientes con estadios precoces IB y IIA tratadas quirúrgicamente, la frecuencia de radioterapia adyuvante tuvo relación con el estadio tumoral FIGO, el tamaño y el valor pretratamiento del Ag-SCC.

El porcentaje de pacientes en estadios IB1, IB2/IIA que requirieron radioterapia adyuvante, fue menor en el grupo que tenía concentraciones prequirúrgicas normales frente al que tenía valores elevados.

En los estadios IB1, IB2/IIA el porcentaje de pacientes con Ag-SCC prequirúrgico normal que recibió radioterapia, fue 16% y 29%, respectivamente, frente al 57% y 74% de pacientes con Ag-SCC elevado(38).

-Pronóstico:

El Ag-SCC se ha determinado como un factor de riesgo independiente de supervivencia en varios estudios(77,92,94,95,98–103).

Concentraciones mayores de 10 mu/L del Ag-SCC pre-tratamiento tuvieron un impacto significativo en la supervivencia en un análisis multivariado realizado en una muestra de 401 pacientes con ST I a IVA tratadas con RT(95).

También se demostró, en un estudio de 352 pacientes con ST IIB a IVA que concentraciones mayores de 6 mu/L sumado a la presencia de ganglios linfáticos tuvo un significado independiente en la SG y en la SLE(104).

Lin en enfermas con cáncer de cérvix precoz, manejadas con cirugía, observó que las pacientes con Ag-SCC > 5mU/L presentaron mayor incidencia de ganglios positivos y una menor supervivencia libre de progresión (SLP)(98).

-Uso del Ag-SCC para monitorizar la respuesta al tratamiento y la detección precoz de recurrencias:

La sensibilidad del Ag-SCC para detectar recurrencias esta dentro del 56 al 86% y la especificidad entre el 83 al 100%(104–107).

Con el uso del Ag-SCC, el tiempo de espera hasta la detección de la recurrencia fue de 14 meses, con una media de 2 a 6 meses(105,106).

Se ha demostrado la utilidad del Ag-SCC como herramienta de seguimiento post-tratamiento con un perfil favorable de costo-efectividad(108). Elevaciones persistentes e incrementos en la concentración del Ag-SCC después del tratamiento, sugieren persistencia o progresión tumoral(91,92,94,95,106).

En el tratamiento con radioterapia exclusiva, los niveles de Ag-SCC inicialmente se mantienen estables o incluso pueden aumentar debido al proceso de lisis tumoral(109); empezando a descender aproximadamente después de la administración de la mitad de la dosis terapéutica. Se ha descrito que los niveles plasmáticos del Ag-SCC vuelven al valor normal en 3-6 semanas de una radioterapia exitosa(93,110), sin embargo, dado que el Ag-

SCC tiene una vida media plasmática de 20 minutos, se puede ver reflejado su descenso precozmente(101).

En el estudio de Hong, las concentraciones elevadas de Ag-SCC a los 2-3 meses después de la radiación tuvieron significativamente mayor incidencia de fracaso terapéutico(95). Estos hallazgos se correlacionaron con los resultados del estudio de Ohara donde la tasa acumulada libre de recurrencia a los 2 años, fue significativamente mayor en las pacientes en las que el Ag-SCC tras la radioterapia se normalizó, frente a las pacientes en las que no (74,3% frente a 5,6%, $P < 0,001$)(109).

Con respecto al tema de costo-efectividad del Ag-SCC, se han publicado diferentes opiniones, autores como Fornie afirma que las determinaciones post-tratamiento de los niveles plasmáticos del Ag-SCC pueden detectar una alta tasa de recurrencias tumorales con un perfil favorable de rentabilidad, convirtiéndose éste en una herramienta costo-efectiva en el seguimiento clínico de las pacientes con cáncer de cérvix(108), contrariamente, Chan concluyó en su estudio que el seguimiento post-tratamiento con el Ag-SCC no es rentable en ausencia de un tratamiento curativo para la diseminación a distancia de enfermedad(111).

Con el avance de las imágenes diagnósticas y el mayor uso del PET-CT, autores como Chang y Pan sugirieron que el uso del PET-CT en combinación con los niveles de Ag-SCC se correlacionan proporcionalmente con la supervivencia de las pacientes con cáncer de cérvix. (112,113).

En conclusión, se ha demostrado la utilidad del Ag-SCC en:

- La identificación pretratamiento del grupo de pacientes de alto riesgo con metástasis ganglionar (nivel de evidencia (N.E) III, grado de recomendación (G.R): C)(92,95–98).
- Predictor pronóstico pretratamiento (N.E III, G.R:C), tiene un valor pronóstico independiente en varios estudio pero no es válido para individualizar el tratamiento(92,94,95).
- Predictor de respuesta al tratamiento (N.E IV, G.R:C)(94,95).
- Monitorización de la enfermedad, detección de recurrencias (N.E. III relación directa con el curso de la enfermedad)(75,92,106).

- La elevación pretratamiento del Ag-SCC indica la presencia de metástasis ganglionares o invasión locoregional, sin embargo, una concentración normal no excluye la presencia de metástasis ganglionar(106).
- Dado que el Ag-SCC se asocia con la necesidad de RT' adyuvante por su relación con el estadio, tamaño tumoral y la invasión ganglionar; éste puede ser utilizado para individualizar y planificar el tratamiento de las pacientes con estadio precoces(92,94,96–98).
- El Ag-SCC tiene una correlación con el curso de la enfermedad y puede ser adecuado para monitorizar la respuesta al tratamiento; su elevación se ha considerado un factor independiente de mal pronóstico, que impacta negativamente en la supervivencia de las pacientes(39,92,94,95).

Tabla 4: Evidencia Clínica de la utilidad Ag-SCC en el cáncer de cérvix

Uso Clínico	Comentario	Evidencia a Favor
Correlación con el tamaño tumoral	Asociación estadísticamente significativa en varios estudios clínicos.	(42,79,92–94,96,107,109,114–119)
Correlación con el estadio	Asociación estadísticamente significativa en varios estudios clínicos.	(42,79,89,91–93,95,106,107,110,114–118,120–124)
Invasión del Estroma cervical	Asociación estadísticamente significativa en estudios clínicos.	(92,115,125)
Invasión del Espacio linfó-vascular	Asociación estadísticamente significativa en estudios clínicos.	(125,126)
Invasión parametrial	Asociación estadísticamente significativa en varios estudios clínicos.	(125,127)
Identificación Pretratamiento del grupo de pacientes con alto riesgo con ganglios metastásicos positivos	Las concentraciones Pretratamiento de Ag-SCC se asocian con la presencia de metástasis ganglionares. Pudiendo proporcionar información adicional para individualizar la planificación del tratamiento en las pacientes con cáncer de cérvix en estadios tempranos. Sin embargo, no se recomienda rutinariamente.	(40,92–98,113–115,117,119–121,123,126,128–134)
Predictor de la necesidad de Radioterapia adyuvante en estadio tempranos	Faltan estudios prospectivos donde se analice su uso como una herramienta adicional que permita individualizar el tratamiento de cada paciente.	(38,89,95,117,126,135)
Predictor Pronóstico Pretratamiento	Los niveles elevados del Ag-SCC pretratamiento son un factor pronóstico independiente de mal pronóstico, demostrado en varios estudios, sin embargo no se ha validado su uso para individualizar el tratamiento.	(48,84,92,94,95,98,100,113,123,124,128,129,132,135–137)
Correlación con la supervivencia	Los niveles elevados de Ag-SCC pretratamiento y/o Post-tratamiento se han demostrado que son un factor de riesgo independiente de pobre supervivencia en varios estudios	(39,44,77,79,92,94,95,99–101,103,124,128,135,137–142)
Predicción de la respuesta al tratamiento	Necesita más evaluaciones	(79,94,95,106,130,135,143–146)
Monitorización de la enfermedad y detección de recurrencias	El monitoreo de los valores del Ag-SCC tras el tratamiento primario se correlacionan con el curso clínico de la enfermedad, sin embargo, no hay hasta el momento evidencia clara de que la detección temprana de recurrencias impacte sobre la supervivencia de las pacientes.	(39,75,89,104,105,110,113,121,139,144,147–154)

1.8. Tratamiento del cáncer de cérvix

El diagnóstico precoz permite la aplicación de tratamientos oncológicos locoregionales con intención curativa, sin embargo, en estadios avanzados, aproximadamente, el 50% de las pacientes morirán debido a progresión local de la enfermedad y/o metástasis a distancia. En las recurrencias a nivel pélvico el tratamiento de rescate es la cirugía o la quimiorradioterapia, mientras que en la enfermedad metastásica el tratamiento es la quimioterapia paliativa(155). El tratamiento del cáncer de cérvix se enfoca dependiendo del estadio de la enfermedad. En tumores muy precoces IA1, el tratamiento estándar se basa en la cirugía, conización si se quiere preservar la fertilidad o histerectomía simple o histerectomía radical modificada con disección ganglionar pélvica si hay evidencia de permeación del espacio linfvascular. También, se puede plantear observación, en aquellas pacientes a las que se les haya realizado biopsia por conización con márgenes negativos, sean clínicamente inoperables y/o tengan deseos de conservar la fertilidad(41,156).

En el estadio IA2, igualmente el tratamiento es quirúrgico con histerectomía o traquelectomía radical. Ya que en éste grupo de pacientes el riesgo de afección linfática pélvica es del 4 al 10%, está indicado realizar disección ganglionar a éste nivel. En caso de sospecha o confirmación de enfermedad ganglionar se debe realizar toma de muestra de ganglios paraaórticos.

La radioterapia es una opción de tratamiento en los estadios muy precoces cuando existen contraindicaciones quirúrgicas. En los estados IA1 se administra radioterapia endocavitaria, administrando 60-70 Gy al punto A, y en estadios IA2 con riesgo de afección pélvica se realiza radioterapia externa 40-50 Gy, más endocavitaria 20-35 Gy al punto A(41).

En los estadios IB-IIA tanto la cirugía como la radioterapia son técnicas igualmente efectivas, sin embargo, el desafío es poder seleccionar adecuadamente a las pacientes a fin de ser manejadas con un solo tratamiento de forma aislada, evitando el uso combinado de histerectomía radical más radioterapia adyuvante, debido a que se eleva la morbilidad de las pacientes y los costes sanitarios(41,157).

En el estudio prospectivo de Delgado(158) en pacientes con estadio IB y sin enfermedad ganglionar, que habían sido tratadas con cirugía radical, se identificaron factores de riesgo de recurrencia como: el tamaño tumoral, la profundidad de infiltración del estroma y la invasión linfática. En presencia de dos de éstos se recomendó radioterapia adyuvante, lo que mostró un beneficio estadísticamente significativo en términos de SLE.

Así mismo, en el estudio de Peters(159) se evidenció que las pacientes en estadios precoces manejadas con cirugía en las que se observó márgenes quirúrgicos positivos, infiltración

ganglionar y/o microscópica parametrial y que recibieron tratamiento adyuvante con radioterapia externa concurrente con quimioterapia cisplatino/5 fluorouracilo (CDDP/5-FU) tuvieron un aumento significativo en la SG.

En los estadios avanzados donde actualmente se incluyen a las pacientes con enfermedad IB2, IIA2, IIB, III y IVA; el estándar de tratamiento se basa en la radioterapia externa y la quimioterapia de manera concurrente(156).

En 1999 se comunicaron los resultados de varios trabajos que habían explorado el uso de la quimioterapia concurrente con la radioterapia externa y braquiterapia de baja tasa de dosis; la quimioterapia usada fue CDDP asociado o no a esquemas con 5-fluoruracilo, y/o hidroxiurea. Los resultados de los trabajos de la GOG (159–162) publicados por Rose, Whitney, Keys, Peters y el realizado por Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) de Morris(163), fueron concluyentes en la necesidad de realizar un tratamiento combinado de radioquimioterapia concurrente con un esquema de quimioterapia basado en CDDP. Sólo existe un trabajo aleatorizado realizado en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) canadiense(164) que no demostró éste beneficio. En el estudio (enfermas con estadios IB-IIA bulky o estadios III-IVA), se utilizó CDDP semanal, la SG a 5 años de las enfermas tratadas con CDDP y RT fue del 66% frente al 56% de las enfermas tratadas con RT exclusiva. Sin embargo, los autores fueron claros en expresar que era un ensayo sin el poder suficiente para detectar con fiabilidad diferencias de menos del 15%, por lo que podría existir un 95% de probabilidad de que CDDP añadido a RT no mejorara la supervivencia a 5 años en más del 12% pero si en un menor porcentaje de pacientes.

El metaanálisis publicado en el 2008(165) y actualizado en Cochrane 2010(166) ha demostrado claramente que el tratamiento con radioterapia y quimioterapia concurrente mejora la SG y la SLE. Sobre la base de 13 ensayos que compararon el tratamiento concurrente RT-QT versus radioterapia exclusiva, hubo un aumento del 6% en la SG a 5 años con un hazard ratio (HR) = 0,81, P <0,001). Así mismo hubo una disminución de la recurrencia local, a distancia y progresión de la enfermedad, traducido en una mejoría en la SLE del 8% a 5 años. También se concluyó que existe un incremento de toxicidad aguda hematológica y gastrointestinal con el tratamiento concurrente sin embargo, los datos son demasiado escasos para un análisis de la toxicidad tardía.

El mayor problema del tratamiento radioterápico asociado a quimioterapia, bien neoadyuvante o concurrente, es el posible aumento de la toxicidad aguda lo que provocaría retrasos y una prolongación del tiempo global del tratamiento, y permitiría la repoblación celular tumoral. El efecto de la prolongación del tratamiento radioterápico ha sido ampliamente estudiado en el carcinoma de cérvix, habiéndose demostrado su efecto

deletéreo en el control pélvico de la enfermedad y en la supervivencia. Por cada día adicional que se prolongue el tratamiento se puede perder hasta un 1,2% de probabilidad de control local, que se traduce en una peor supervivencia(167).

Se han evaluado diferentes esquemas de quimioterapia concurrente con radioterapia, pero hasta la actualidad, el cisplatino (CDDP) sigue siendo el agente más estudiado, costo-efectivo y con buena respuesta terapéutica. Las razones que explican la eficacia de la combinación de CDDP y radioterapia concurrente podrían ser las siguientes(168–170): El CDDP puede producir una inhibición de la reparación del daño subletal de la cadena de ADN producida por la radioterapia, produciendo un aumento de la fracción de muerte celular; esto sin alargar el inicio ni la duración de la radioterapia. Podría tener un efecto sensibilizador sobre las células al efecto de la irradiación por un lado, promoviéndolas de fase de reposo a fase proliferativa y por otro, reduciendo la fracción de células hipóxicas.

Se ha estudiado el papel de la quimioterapia de inducción, asociada a radioterapia frente a radioterapia exclusiva, pero los resultados no han sido satisfactorios, dentro de los ensayos aleatorizados, destaca el estudio de Tattersall(171) donde hubo más recidivas pélvicas y menor supervivencia en el grupo de enfermas tratadas con quimioterapia neoadyuvante que en el brazo control con radioterapia. También otros estudios aleatorizados de quimioterapia neoadyuvante basada en CDDP y radioterapia concluyeron que la quimioterapia neoadyuvante podría tener un efecto deletéreo en la supervivencia, que se explica por la disminución en el control local de la enfermedad, por el retraso en el inicio de la radioterapia, por la baja tasa de respuestas completas y por un aumento de la repoblación celular tumoral que se produce durante la radioterapia(164,172–175). Actualmente se encuentra en proceso de evaluación el ensayo fase III EORTC 55994 del European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)(176) que incluye pacientes en estadio FIGO IB2, IIA y IIB, aleatorizadas a tratamiento neoadyuvante con CDDP seguida de histerectomía versus tratamiento estándar con RT-QT.

También se ha estudiado el papel de la quimioterapia adyuvante después del tratamiento concurrente RT-QT, hasta la actualidad no está clara su utilidad, sin embargo, el estudio fase III de Dueñas(177) ha observado un beneficio en cuanto a la SG y libre de progresión para la quimioterapia adyuvante con CDDP-gemcitabina después del tratamiento concurrente RT-QT; estos resultados deben ser confirmados antes de aceptar este enfoque como un nuevo estándar de tratamiento por lo que se requiere de más ensayos clínicos.

En pacientes con enfermedad metastásica a distancia, estadios IVB, ya sea inicial o en recaída, no resecable, el tratamiento se basa en quimioterapia con CDDP con intención

paliativa. Para las pacientes con enfermedad recurrente resecable, las opciones incluyen: resección quirúrgica con o sin radioterapia intraoperatoria, tratamiento concurrente RT-QT o quimioterapia(5,41).

El CDDP continua siendo considerado el agente más eficaz también en estas pacientes, no obstante, la mayoría de éstas previamente han recibido tratamiento concurrente con RT-QT basada en CDDP por lo podrían perder sensibilidad a la terapia con platino como agente único. Por lo tanto, combinaciones de quimioterapia basadas en CDDP más paclitaxel o topotecán, se estudiaron en dos ensayos fase III, el GOG 169 y GOG 179, respectivamente. El GOG 169(178) mostró que la combinación de los dos agentes fue superior al CDDP sólo, en términos de tasa de respuesta general (36% versus 19%) y SLE (4.8 versus 2.8 meses; $p > 0.001$), no así en SG. La combinación de CDDP/topotecán en el estudio GOG 179(179) mostró diferencias estadísticamente significativas frente al CDDP solo, tanto en tasas de respuesta global (27% versus 13%, $p = .004$), SLE (4.6 versus 2.9 meses; $p = .014$) y mediana de sobrevida (9.4 versus 6.5 meses, $p = .017$). Siguiendo éstos resultados la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el tratamiento combinado de CDDP más topotecán para el tratamiento de la enfermedad metastásica del cáncer de cérvix. Sin embargo, dado que la combinación de CDDP y paclitaxel tienen mejores tasas de respuesta en pacientes previamente tratados con CDDP como radiosensibilizador, ésta combinación se escogió como el tratamiento estándar para el brazo control en los próximos estudios de la GOG.

El estudio fase III GOG 204 evaluó 4 regímenes de CDDP doble en pacientes con cáncer metastásico avanzado o recurrente (CDDP/Paclitaxel, CDDP/Topotecan, CDDP/Gemcitabina versus CDDP/Vinorelbina) en 513 pacientes, se cerró antes de tiempo porque era evidente que ninguno de los grupos experimentales fueron superiores a la combinación CDDP/paclitaxel. Aunque no se observaron diferencias significativas en cuanto a la SG, SLE ni tasas de respuesta (response rates) RR, los datos sugieren una tendencia positiva para la combinación el CDDP/Paclitaxel(180).

Como reemplazo del GOG 204, se puso en marcha en septiembre de 2009 el estudio fase III (GOG240). Este ensayo está evaluando el papel de platino versus quimioterapia sin platino con o sin bevacizumab en ambos brazos(181).

Hasta el presente, las terapias con vacunas no tienen un rol establecido, a excepción de un ensayo clínico(182,183). La terapia dirigida (usando moléculas pequeñas o anticuerpos monoclonales) está evaluándose actualmente (184–186).

2. Justificación

El cáncer de cérvix engloba un grupo complejo de tumores cuyo comportamiento es heterogéneo con respecto a su evolución clínica y respuesta a las diferentes estrategias terapéuticas. Desde hace años se han desarrollado avances en el diagnóstico precoz a partir de la citología cervico-vaginal y en el tratamiento de los estadios avanzados mediante el uso concomitante de quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, alrededor del 50% de las enfermas diagnosticadas de un carcinoma invasivo de cérvix fallecerán debido a la aparición de recidivas locales del tumor o por metástasis a distancia.

El cáncer de cérvix es un problema de salud pública a nivel mundial, posicionándose como la tercera neoplasia más común en la mujer, la mayor causa de muerte por tumores ginecológicos y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres de países con deficientes sistemas sanitarios en donde los programas de cribado y el oportuno acceso al tratamiento son escasos.

En la actualidad, el tratamiento estándar para pacientes con carcinomas de cérvix localmente avanzado o tumores en estadios tempranos pero con factores de mal pronóstico, es la RT-QT concomitante, ésta estrategia terapéutica ha demostrado reducir el riesgo relativo de muerte por cáncer de cérvix en un 30-50%, disminuyendo el fracaso local, pélvico y las metástasis a distancia. Pese a estos resultados, un porcentaje no despreciable de pacientes recaen en el periodo de seguimiento sin una clara correlación con factores pronósticos clínicos como el tamaño tumoral, el estadio y el compromiso ganglionar. Por esta razón sigue siendo necesario esclarecer el papel de otros factores pronósticos que pudieran aportar información en la estimación de la respuesta al tratamiento RT-QT y la supervivencia.

Uno de los marcadores biológicos séricos estudiados en el cáncer de cérvix es el antígeno del carcinoma de células escamosas (Ag-SCC), es una subfracción del antígeno tumoral TA-4, glucoproteína de la familia de las serpinas, regulan eventos proteolíticos asociados a la coagulación, fibrinólisis, apoptosis e inflamación. Está presente en el epitelio cervical normal, pero tiene una sobre-expresión en el tejido tumoral. Sus niveles se correlacionan con el tamaño tumoral y la extensión de la enfermedad; en estadios IB-IIA se eleva aproximadamente en el 24-53% de las pacientes y en estadios IIB-IV en el 75-90% de las pacientes. Se ha estudiado la utilidad del Ag-SCC pre-tratamiento en carcinomas de cérvix en estadios precoces (IB-IIA) como predictor de la necesidad de radioterapia adyuvante, también como factor pronóstico independiente de supervivencia tanto en estadios precoces como avanzados. La elevación de los niveles de Ag-SCC post-tratamiento han demostrado

preceder en un promedio de 4 meses la aparición de las recidivas, alcanzando una sensibilidad entre el 56 al 86% y una especificidad entre el 83 al 100%.

Nuestro trabajo estudia el impacto pronóstico del valor del Ag-SCC pre y post tratamiento junto con la respuesta clínica en la supervivencia causa específica, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de fracaso local de las pacientes con cáncer de cérvix tratadas con RT-QT concurrente. El establecer factores pronósticos que identifiquen a los subgrupos de pacientes con una escasa respuesta al tratamiento y peor pronóstico es de gran importancia en la clínica diaria de cara a realizar actuaciones terapéuticas precoces que impacten en la supervivencia.

3. Hipótesis y objetivos

3.1. Hipótesis Conceptual

Las mujeres con cáncer de cérvix y con tratamiento de RT-QT concurrente completado que tienen valores de Ag-SCC post-tratamiento, elevados presentaran una menor sobrevida general.

3.2. Objetivos

3.2.1. Objetivo primario

Determinar el impacto pronóstico del valor del Ag-SCC medido al diagnóstico y también posterior al tratamiento con radioterapia y quimioterapia concurrente, en la supervivencia causa específica, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de fracaso local de las pacientes con cáncer de cérvix.

3.2.2. Objetivos secundarios

- Analizar la asociación de los niveles del Ag-SCC medidos al diagnóstico y los eventos estudiados.
- Analizar la asociación de los niveles del Ag-SCC medidos posterior al tratamiento con radioterapia y quimioterapia concurrente y los eventos estudiados.
- Determinar el efecto modificador de la respuesta al tratamiento medida por examen físico en la asociación entre Ag-SCC y los eventos estudiados.
- Describir las características del tratamiento con RT-QT recibido por las pacientes de la muestra estudiada.
- Correlacionar los niveles de Ag-SCC pre-tratamiento con los factores pronósticos ya establecidos por la evidencia como: edad, escala ECOG, FIGO, tamaño tumoral, tipo histológico, grado histológico, presencia de ganglios por imagen (TAC, RMN o PET-CT).

4. Material y métodos

4.1. Diseño

El diseño del presente estudio es una cohorte prospectiva basada en la recolección de datos de historias clínicas de pacientes con cáncer de cérvix tratadas en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital 12 de Octubre de Madrid, entre Junio de 1999 y Febrero de 2014.

4.2. Población

La población objetivo del estudio son todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix atendidas en la consulta de tumores ginecológicos del Servicio de Oncología radioterápica del Hospital 12 de Octubre.

4.3. Criterios de Inclusión y Exclusión

4.3.1. Criterios de Inclusión

Se incluyeron las historias clínicas de pacientes que cumplieran con los siguientes criterios:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix entre los estadios FIGO IB1 a IVA.
- Pacientes candidatas a recibir tratamiento con RT-QT concurrente con intención radical.
- Tener determinaciones séricas de Ag-SCC solicitadas en la primera consulta al servicio de Oncología Radioterápica de nuestro hospital, antes de iniciar el tratamiento RT-QT.
- Tener determinaciones séricas de Ag-SCC una semana después de finalizado el tratamiento con radioterapia.

4.3.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron las historias clínicas de las pacientes que cumplieran con los siguientes criterios de exclusión:

- Pacientes con tumores sincrónicos
- Pacientes con tumores indiferenciados
- Pacientes con cáncer de cérvix asociado a embarazo
- Pacientes con HIV positivo

- Pacientes con quimioterapia neoadyuvante
- Pacientes en las que no se pudo administrar tratamiento quimioterápico
- Pacientes a las que no se les realizó toma de Ag-SCC antes del inicio del tratamiento RT-QT.

4.4. Selección de la Muestra

Para conseguir el marco muestral, se fueron seleccionando a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix ya establecido que se atendieron en la consulta de tumores ginecológicos en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital 12 de Octubre entre los años 1999 y 2014. El total de la población en éste ámbito fue de 302 pacientes. Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión establecidos, excluyeron 37, quedando una muestra definitiva de 265 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión. De las pacientes que se excluyeron 6 tenían tumores sincrónicos, 6 estaban en embarazo, 6 eran VIH+, 6 habían recibido QT neoadyuvante, 12 tenían contraindicación para recibir tratamiento quimioterápico y 1 paciente tenía enfermedad metastásica estadio IVB.

4.5. Proceso de Recolección de la información

4.5.1. Fuentes de Datos

Los datos fueron tomados directamente de las historia clínicas de las pacientes que se trataron en la consulta de tumores ginecológicos del Hospital 12 de Octubre entre 1999-2014 consideradas en el estudio.

4.5.2. Plan de Seguimiento

- Visitas previas al seguimiento:
Aunque la fecha de inicio del seguimiento para los eventos de supervivencia fue posterior al tratamiento, se consideró el registro de una visita inicial a toda paciente con criterios de inclusión. Esta visita se realizó en el momento del establecimiento del diagnóstico y en ella se realizó a las pacientes: historia clínica incluyendo la revisión de los informes patológicos, exploración clínica incluyendo examen ginecológico, niveles sanguíneos del Ag-SCC, hemograma, bioquímica, pruebas de imagen incluyendo Rx Tórax, TAC abdomino-pelvíco y/o RMN y/o PET-CT. Una vez iniciado el tratamiento RT-QT y hasta una semana posterior a la finalización del

mismo las pacientes tuvieron consultas semanales donde se realizó exploración física general incluyendo ginecológica y determinación de los niveles de Ag-SCC.

- **Seguimiento Post-tratamiento:**

A los 3 meses de finalizada la radioterapia las pacientes tuvieron una consulta, donde se realizó exploración física general incluyendo ginecológica, sistemático de sangre, bioquímica y determinación del Ag-SCC y valoración de las pruebas de imagen (TAC y/o RMN y/o PET-CT y Rx de Tórax). Posteriormente se llevó a cabo un seguimiento de las pacientes cada 3 meses durante los 2 primeros años. En las pacientes en las que se realizó la simulación del tratamiento radioterápico con PET-CT, se realizó el seguimiento con PET-CT y determinación del Ag-SCC a los tres meses de finalizado el tratamiento.

Durante los siguientes 3 años se realizó el seguimiento cada 6 meses y una vez al año a partir del 5 año, hasta el final del seguimiento en el periodo del estudio. En todas las visitas se realizó además del examen físico general con exploración ginecológica, analítica (Hemograma, pruebas de función hepática y renal y niveles de Ag-SCC) y evaluación de la toxicidad tardía de todos los procedimientos realizados. Se realizaron, además, Rx de Tórax y TAC de abdomen y pelvis cada 6 meses los cinco primeros años y posteriormente 1 vez al año. En caso que una paciente no acudiera a la consulta correspondiente, los investigadores procedimos a comunicarnos por vía telefónica para saber el estatus de la paciente y saber la razón por la que no había acudido. Cuando no lográbamos información por esta vía, acudíamos a los registros hospitalarios. A partir de esta información se definía si la paciente estaba perdida, controlada o fallecida (luego de 2-3 intentos de comunicación fallidos), continuaba en el estudio o había fallecido. El seguimiento de las pacientes en este estudio finalizó el 5 de Febrero 2014.

4.6. Variables

4.6.1. Variables de Interés – Evento

- Muerte por cualquier causa: variable dicotómica (sí, no). Estos datos se tomaron de las historias clínicas de las pacientes y de los datos administrativos del hospital.
- Muerte por causa específica: variable dicotómica evento (fallecida), censurada (viva). Muerte específica por el cáncer de cérvix o derivada su tratamiento, incluyendo la toxicidad derivada de éste. Este dato se tomó de los registros médicos y del certificado de defunción, además se realizaron 3 autopsias.

- Recurrencia o cualquier tipo de fracaso: variable dicotómica evento (cualquier tipo de fracaso), censurado (sin fracaso). El evento se define como cualquier tipo de recidiva tumoral, local, regional o a distancia. Dependiendo de la extensión de la recurrencia en el momento de su detección se puede hablar de:
 - Recurrencia Local: reaparición de un cáncer que tiene lugar en la zona inicialmente afectada
 - Recurrencia Regional: reaparición del cáncer en los ganglios linfáticos cerca de la zona inicialmente afectada
 - Recurrencia a distancia: metástasis

Esta variable se recategorizó como dicotómica según hubo progresión o no de la enfermedad, sin tomar en cuenta la extensión de la recurrencia.

- Fracaso local: presencia de recurrencia tumoral en la pelvis, después de haberse realizado tratamiento radical, evidenciada por exploración física o por pruebas de imagen. Variable dicotómica evento (recaída), censurado (sin recaída).

4.6.2. Variables de Interés – Tiempo hasta el Evento

- Tiempo hasta la muerte por cualquier causa (Supervivencia global): variable cuantitativa medida en meses desde el momento en que las pacientes finalizaron la radioterapia hasta la muerte. Variable recogida con fines descriptivos. No se incluyó dentro del análisis de supervivencia.
- Tiempo hasta la Muerte causa específica (Supervivencia hasta la muerte por causa específica): variable cuantitativa medida en meses desde el momento en que las pacientes finalizaron la radioterapia hasta la muerte a causa del tumor de cérvix o su tratamiento o hasta que la paciente fue censurada por fin del estudio, pérdida o muerte por otras causas.
- Tiempo hasta la recurrencia general (Supervivencia Libre de Enfermedad): variable cuantitativa medida en meses desde el momento en que las pacientes finalizaron la radioterapia hasta que hubo evidencia por exploración física o pruebas de imagen de que hubiera presencia de recurrencia regional o a distancia, o hasta que la paciente fue censurada por fin del estudio, pérdida o muerte.

Tiempo hasta la recurrencia local (Supervivencia Libre de Recaída Local): variable cuantitativa medida en meses desde el momento en que las pacientes finalizaron la radioterapia hasta que hubo evidencia por exploración física o pruebas de imagen

que había presencia de fracaso pélvico, o hasta que la paciente fue censurada por fin del estudio, abandono o muerte.

4.6.3. Variables independientes principales

- Ag-SCC pre-tratamiento con punto de corte de laboratorio: Variable dicotómica (normal/elevado). Hasta Mayo del 2005 se realizó la determinación del Ag-SCC en el laboratorio del Hospital 12 de Octubre utilizando el sistema IMX en el que el punto de corte del Ag-SCC era 1.5 ng/ml. Posteriormente y hasta la actualidad se utiliza el sistema ARCHITECT i2000 con punto de corte hasta 2.5 ng/ml.
- Valor del Ag-SCC pre-tratamiento con punto de corte en la mediana muestral (4.9 ng/ml): variable dicotómica (< del PC mediana/> del PC mediana). Sabiendo que otros autores en sus estudios han tomado puntos de corte diferentes al punto de corte del laboratorio, en nuestro estudio decidimos tomar como punto de corte del valor del Ag-SCC pre-tratamiento el valor de la mediana de nuestra muestra que homogeniza la distribución de esta y aumenta las diferencias estudiadas. Diversos autores en sus estudios(39,95,100,128,138) han tomado distintos puntos de corte para la evaluación de este marcador como predictor de los eventos planteados, en nuestro estudio decidimos tomar el valor de la mediana del Ag-SCC pre-tratamiento como nuestro punto de corte clínico (4.9 ng/ml) con el fin de homogeneizar la distribución estadística de la muestra y estratificar a las pacientes según los niveles de Ag-SCC alto o bajo.
- Valor del Ag-SCC post-tratamiento: variable dicotómica (normal/elevado). Se midió el valor plasmático del Ag-SCC en las pacientes una semana después de la última irradiación ya fuera RT externa o braquiterapia. Se determinó su valor como elevado o normal, teniendo en cuenta el punto de corte del laboratorio (Hasta Mayo 2005 punto de corte normal hasta 1.5 ng/ml, posteriormente y hasta la actualidad punto de corte normal hasta 2.5 ng/ml).

4.6.4. Variables de Ajuste

- Edad: variable dicotomizada con punto de corte en 50 años. El dato de la edad se tomó al momento de la primera consulta de la paciente en el servicio de radioterapia.
- Nacionalidad: variable categórica con las siguientes 4 categorías:

- España
 - Resto de Europa
 - Latinoamérica
 - Asia y África
- Estadio FIGO: variable ordinal. Para el cálculo de este índice, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) tiene en cuenta los siguiente criterios: el tamaño tumoral, el compromiso vaginal y/o parametrial, la extensión a vejiga/recto y la hidronefrosis. La clasificación se realiza en el momento del diagnóstico por anatomía patológica y comprende desde el estadio IA1 hasta el estadio IVB. Esta variable se recategorizó en 2 categorías:
 - Menor o igual a Estadio FIGO IIB que incluyó los estadio IB1, IB2, IIA y IIB
 - Mayor a Estadio FIGO IIB que incluyó los estadios IIIA y IVA
 - Tipo histológico: variable nominal recategorizada como dicotómica:
 - Epidermoide
 - No epidermoide (Adenocarcinoma/Adenoescamoso)
 - Grado histológico: variable ordinal. Tiene 4 categorías:
 - Bien diferenciado
 - Moderadamente diferenciado
 - Mal diferenciado
 - Indeterminado (no es posible asignar un grado de diferenciación al tumor)
 - Escala ECOG: variable ordinal. Valoración del estado general de la paciente con la escala ECOG. La escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) es una forma práctica de medir la capacidad funcional de un paciente exclusivamente con cáncer. La escala ECOG valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía. Se puntúa de 0 a 5:
 - ECOG 0: El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
 - ECOG 1: El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
 - ECOG 2: El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante

varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.

- ECOG 3: El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
- ECOG 4: El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
- ECOG 5: Paciente fallecido.

Esta variable la dicotomizamos, anticipándonos a su distribución ya que teníamos pocas pacientes con ECOG 3. De esta manera mejoramos la capacidad de análisis de esta variable.

- ECOG 0 y 1
- ECOG 2 y 3
- Tamaño tumoral: variable cuantitativa medida en cm recategorizada como dicotómica (mayor o menor de 6 cm). El tamaño tumoral se midió mediante exploración física ginecológica, palpación bimanual.
- Extensión ganglionar por imagen (TAC, RMN, o PET/CT): variable cualitativa nominal, categorizada en 3 grupos:
 - Sin extensión
 - Ganglios pélvicos positivos por imagen
 - Ganglios para-aórticos positivos por imagen, con o sin ganglios pélvicos positivos
- Respuesta Clínica al tratamiento RT-QT: variable dicotómica. Los Criterios RECIST 1.1, son criterios clínicos y radiológicos para medir la respuesta al tratamiento en oncología, consta de 4 categorías:
 - Respuesta Completa (RC): Desaparición de todos los realces tumorales.
 - Respuesta Parcial (RP): $\geq 30\%$ disminución de la suma de los diámetros máximos
 - Enfermedad Estable (EE): Ausencia de RC, RP, progresión
 - Progresión de la Enfermedad (PE): $\geq 20\%$ incremento en la suma de los diámetros máximos.
 - Anticipándonos a la distribución de ésta variable, decidimos recategorizarla como dicotómica: Respuesta completa/incompleta. Este dato se midió en el

examen ginecológico realizado a las pacientes una semana después de la finalización de la braquiterapia. En las pacientes en las que no se realizó braquiterapia, este dato se tomó una semana después de la finalización de la radioterapia externa.

- Localización del Fracaso: variable nominal. Se utilizó con fines descriptivos para definir la localización en la que se presentó el fracaso después del tratamiento RT-QT. Se clasificó en 8 categorías.
 - Sin fracaso
 - Central-local
 - Pélvico-lateral
 - Pélvico regional y metástasis
 - Local y metástasis
 - Retroperitoneales y metástasis
 - Retroperitoneo puro
 - Metástasis exclusivas
- Segundo tumor primario: variable dicotómica (si/no), definida como la presencia de un segundo tumor primario diagnosticado tiempo después de la finalización del tratamiento RT-QT.

4.6.5. Variables del Tratamiento

Tratamiento radioterápico: usualmente consistió en radioterapia externa y RT endocavitaria

- Fase 1: La irradiación externa se realizó sobre un volumen pélvico cubriendo el tumor, anejos y regiones ganglionares locoregionales. Se utilizó dosimetría 3D, 4 campos conformados isocéntricos y fotones de Rayos X de 18 o 25 MV, procedentes de acelerador lineal. La dosis al PTV osciló entre 46-50 Gy con fraccionamiento clásico de 5x200 cGy.

Se realizó irradiación ganglionar paraórtica en tres escenarios clínicos: cuando se objetivaron datos de afectación paraórtica por imagen; cuando en ausencia de afectación ganglionar paraórtica se objetivó afectación ganglionar pélvica o en iliaca común y en tumores Bulky o > de IIB en ausencia de ganglios pélvicos positivos por imagen. La dosis al PTV fue de 45 Gy con un fraccionamiento de 5x180 cGy, la forma de administración fue igual a la descrita anteriormente.

Adicionalmente se completó el tratamiento radioterápico mediante una sobreimpresión con irradiación externa en aquellos casos en los que hubo evidencia radiológica de afectación ganglionar pélvica o paraaórtica mayor de 1 cm y/o infiltración parametrial. Se alcanzó una dosis alrededor de 55 Gy.

- Fase 2: Posteriormente las enfermas que recibieron braquiterapia de baja tasa de dosis (BT LDR) Cs137 con un proyector de fuentes Curietron®, CGR. iniciaron la misma entre 1 y 10 días de la finalización de la radioterapia externa, administrándose en una sola sesión, precisando la paciente entre 3 y 5 días de ingreso hospitalario. El aplicador utilizado fue Colpostato (Delouche®) o molde personalizado de Chassagne. Se prescribió una dosis al punto A de 30-35 Gy, siempre que la dosis al punto rectal y al punto vesical (ICRU38) no superara los 15-14 Gy y 20 Gy respectivamente.

Para la braquiterapia de alta tasa de dosis (BT HDR) se utilizó el Isótopo, Ir 192 HDR y el proyector de fuente (Microselectron-Nucletron®), inicialmente se realizó prescribiendo al punto A 7 Gy en cada sesión, 3-4 sesiones y con dosimetría ayudada por escáner. Posteriormente a partir del año 2005 empezamos a realizar la prescripción al CTV de 7 Gy por sesión, 3-4 sesiones (GTV (cérvix), una expansión entre 1 y 10 mm y utilizando restricciones de dosis de < de 24 Gy a 2 cc de vejiga y a <20 Gy a 2 cc de recto. A partir del 2011 empezamos a utilizar la RMN para la prescripción de la BT HDR, prescribiéndose la dosis al CTV con los mismos parámetros y restricciones que con CT.

En las pacientes en las que la braquiterapia no pudo realizarse, bien por condiciones de la enferma (rechazo por parte de la paciente, edad muy avanzada y/o mal estado general), mala geometría del implante o imposibilidad técnica para realizar la aplicación, se realizó la sobreimpresión con radioterapia externa (dosimetría 3D, 4 campos reducidos conformados isocéntricos y fotones de Rayos X de 18 o 25 MV); dosis total acumulada al PTV 65-70 Gy con un fraccionamiento clásico (5x180 o 5x200 cGy).

En las pacientes que recibieron braquiterapia, se realizó exploración vaginal en la última sesión para comprobar si había afección parametrial residual. En aquellas pacientes en las que sí había, se realizó sobreimpresión del parametrio afecto, radioterapia externa (con fotones de Rayos X de 18 o 25 MV, campos AP-PA, con bloque conformado de Cerrobend-Blocks, que cubría la isodosis 15 Gy de la radioterapia endocavitaria), alcanzando una dosis total entre 60-70 Gy.

Tratamiento quimioterápico

El esquema de quimioterapia se basó en cisplatino (CDDP) a una dosis de 40 mg/m² iv/semanales durante la radioterapia externa recibiendo las pacientes entre 4-6 ciclos de quimioterapia. Algunas pacientes recibieron el último ciclo de cisplatino durante la administración de la braquiterapia endocavitaria de baja tasa de dosis. Sin embargo, en las pacientes en las que se realizó BT HDR no se prescribió QT simultáneamente.

Las siguientes variables se utilizaron sólo con fines descriptivos del tratamiento concomitante con RT-QT:

- Número de ciclos de quimioterapia: variable cuantitativa discreta. Puede tomar valores entre 1 y 8. Dosis total media de QT: variable cuantitativa continua. Medida en mg (dosis total acumulada).
- Tipo de fraccionamiento empleado para la administración de la radioterapia externa. Variable cualitativa nominal.
 - 5X200 cGy
 - 5X180 cGy
 - 5X220 cGy con Boost integrado
- Volumen 1 de radioterapia Externa: Volúmenes incluidos en la primera fase del tratamiento con radioterapia externa. Variable categorizada como dicotómica: pélvica/extendida a paraaórticas.
- Dosis total de radioterapia externa expresada en Gy al Volumen 1 de radioterapia externa: variable cuantitativa continua.
- Volumen 2 de radioterapia Externa: Volúmenes incluidos en la segunda etapa de la fase 1 del tratamiento con radioterapia externa. Variable nominal.
 - Sobreimpresión paraaórtica
 - Sobreimpresión parametrial
 - Sobreimpresión pélvica
- Dosis total de radioterapia externa expresada en Gy al Volumen 2 de radioterapia externa: variable cuantitativa continua.
- Tipo de Boost (sobreimpresión): variable cualitativa nominal
 - Sin Boost
 - Radioterapia Externa
 - Braquiterapia
 - Braquiterapia y Radioterapia Externa

- Tipo de braquiterapia: variable cualitativa nominal
 - Sin Braquiterapia
 - Braquiterapia de baja tasa de dosis (BT LDR)
 - Braquiterapia de alta tasa de dosis (BT HDR)
- Número de sesiones de braquiterapia de alta tasa de dosis (BT HDR): variable dicotómica (3 sesiones/4 sesiones).
- Dosis que recibe el punto A: variable cuantitativa continua que se describe como la dosis en Gy que recibe el punto A. A efectos dosimétricos se sitúa a 2 cm por encima del cruce de las fuentes vaginales con la fuente endouterina y 2 cm a la derecha e izquierda de esta. Desde el punto de vista anatómico, el punto A se sitúa a 2 cm por encima del orificio cervical externo y 2 cm al canal endocervical.
- Tiempo de tratamiento:
 - Duración del tratamiento con radioterapia externa: tiempo transcurrido desde la fecha de la primera irradiación externa hasta la fecha de la última irradiación externa.
 - Duración del tratamiento con BT LDR: tiempo transcurrido desde la fecha de fin de la radioterapia externa hasta la fecha de finalización de la braquiterapia endocavitaria.
 - Duración del tratamiento con BT HDR: tiempo transcurrido desde la fecha de fin de la radioterapia externa hasta la fecha de la última sesión de BT HDR.
- Grado de Toxicidad derivada de la radioterapia: según la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) y La EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer). Variable cualitativa ordinal
 - Grado 1: síntomas menores que no requieren tratamiento.
 - Grado 2: síntomas moderados que precisan tratamiento conservador.
 - Grado 3: síntomas severos que tienen un impacto significativo negativo en la actividad diaria y que requieren tratamiento agresivo.
 - Grado 4: daño funcional irreversible que precisa una intervención mayor terapéutica.
 - Grado 5: la muerte del paciente, directamente relacionada con la toxicidad.

Esta variable posteriormente se dicotomizó como:

- Ausencia de toxicidad o toxicidad no severa
- Toxicidad severa o muerte

4.7. Plan de Análisis

4.7.1. Análisis Descriptivo

Se realizó una caracterización de la muestra describiendo frecuencias absolutas y porcentuales de las variables independientes categóricas, así como la media y desviación estándar de las variables independientes cuantitativas. Además, se presentaron las variables independientes estratificadas por frecuencia de censurados y eventos de las 3 variables de interés: supervivencia libre de fracaso local (fracaso local), supervivencia libre de enfermedad (cualquier tipo de fracaso), y supervivencia causa específica (muerte por progresión de la enfermedad o por toxicidad del tratamiento), y se realizaron test de chi-cuadrado para evaluar la diferencia entre los estratos para cada variable.

Por otra parte, se calcularon las medias y medianas simples de las variables de tiempo hasta evento. Además, se realizó la curva de la función de supervivencia de Kaplan-Meier de las 3 variables de evento mencionadas, más la supervivencia global para la muestra total sin estratificar. Se calculó el valor de la media, mediana de supervivencia y tasa de evento a los 60 meses para cada variable.

Por último, con relación al objetivo que busca describir el tratamiento recibido por la muestra, se calcularon las frecuencias absolutas y porcentuales, así como las medidas de tendencia central y de dispersión para las variables descriptivas del tratamiento con Radioterapia/Quimioterapia, según correspondan a variables cualitativas o cuantitativas.

4.7.2. Análisis Univariado

Cómo análisis del objetivo específico que busca revisar la asociación entre el Ag-SCC y otras variables predictoras clásicas, se calcularon las frecuencias absolutas y porcentuales de las siguientes variables: Lugar de Origen, escala ECOG, edad, índice FIGO, diagnóstico por anatomía patológica, grado histológico, tamaño tumoral mayor de 6cm, extensión ganglionar y linfadenectomía. Estos valores se calcularon estratificados por Ag-SCC normal o elevado, tanto para el Ag-SCC medido al momento del diagnóstico como luego del tratamiento. Se compararon los grupos mediante test de chi-cuadrado para evaluar la significación estadística de la diferencia por estratos.

Para el análisis de supervivencia de los tres eventos de estudio, se realizaron curvas de la función de supervivencia de Kaplan-Meier, estratificadas según las variables explicativas. Se evaluó la significación estadística de la diferencia entre curvas mediante el test de Log-Rank, considerando un valor de $p < 0.05$ como significativo. Además se realizaron regresiones de Cox univariadas para obtener la medida de la asociación (Hazard Ratio) para comparar y evaluar el efecto de confusión en el análisis multivariado.

4.7.3. Análisis Multivariado

Considerando sólo las variables independientes que presentaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariado, se realizaron dos análisis multivariados mediante regresión de Cox, uno para el Ag-SCC pre-tratamiento y otro para el Ag-SCC post-tratamiento, obteniendo los Hazard Ratio ajustados, su intervalo de confianza al 95% y el valor p. Para los modelos que consideraron al Ag-SCC pre-tratamiento, se incluyó esta variable mediante ingreso forzado luego de constatar que en la regresión por pasos esta variable no ingresó al modelo final. Adicionalmente, se realizó un análisis de la interacción (Hazard Ratio y el valor p) entre los niveles de Ag-SCC post-tratamiento con la respuesta clínica (CR, PR, NR) para cada categoría de eventos (SCE, SLE, SLFL).

Se llevó a cabo el análisis utilizando los paquetes estadísticos SAS V9.3 y SPSS V15.

5. Resultados

5.1. Resultados Descriptivos

5.1.1. Caracterización de la muestra (ver Tabla 5 y 6)

En la Tabla 5 podemos observar la caracterización de la muestra. Con respecto a las características clínico-patológicas, se pudo observar que la mayoría de las pacientes (82.3%) tenía un tumor de tipo epidermoide. El 44.9% de los tumores tuvo un grado histológico indeterminado y el 30.57% fueron tumores mal diferenciados. La mayoría de las pacientes (85.3%) presentaron un escala ECOG 0 ó 1. No se observó ninguna paciente con escala ECOG 4. A pesar de que las pacientes se encontraban en estadios avanzados no se evidenció extensión ganglionar por imagen en el 56.2% de la muestra. Solo al 11.3% de las pacientes se les realizó una linfadenectomía de estadiaje.

Con respecto al marcador estudiado, al momento del diagnóstico la mayoría de las pacientes (67.2%) tuvo un valor de Ag-SCC por encima del punto de corte de laboratorio, sin embargo, posterior al tratamiento el valor del Ag-SCC fue normal en el 90.6% de las pacientes.

Ninguna paciente hizo progresión tumoral durante el tratamiento RT-QT por lo que decidimos recategorizar la variable Respuesta Clínica al tratamiento RT-QT en: respuesta completa e incompleta. Tras el tratamiento el 76.6% de las pacientes alcanzó una respuesta completa.

Solo 9 pacientes presentaron un segundo tumor primario en el seguimiento posterior a la finalización del tratamiento RT-QT. Cuatro pacientes desarrollaron un carcinoma de mama, 2 pacientes un carcinoma de endometrio, una paciente carcinoma de pulmón, una paciente tumor in situ de colon y una paciente síndrome mielodisplásico.

Con respecto a los eventos adversos asociados al tratamiento administrado, la mayoría de las pacientes (88.4%) tuvieron síntomas menores que no requirieron tratamiento, sin embargo, dos pacientes murieron a causa de la toxicidad derivada del tratamiento, una paciente falleció debido a enteritis-perforación de íleon terminal y otra por síndrome hemofagocítico durante el tratamiento.

Dentro de las características más relevantes del tratamiento administrado a las pacientes, encontramos que el 46% de las pacientes recibió 6 ciclos de

quimioterapia con CDDP y que sólo a 6 pacientes se les administró menos de 6 ciclos de QT. La dosis total media de CDDP fue de 335 mg/m².

185 pacientes (69.8%) recibieron radioterapia externa extendida a paraaórticas mientras que 80 pacientes (30.19%) recibieron radioterapia pélvica. La dosis media al volumen 1 fue de 45.44 Gy.

El 94.72% de las pacientes de la muestra recibieron sobreimpresión (Boost) con braquiterapia. De estas, 129 pacientes (51.39%) mediante BT LDR y 123 pacientes (49%) mediante BT HDR. La BT HDR se administró en aplicaciones separadas una semana. Entre estas últimas, 29% de las pacientes recibieron 3 aplicaciones y 61.5% recibieron 4 aplicaciones. La dosis en cada aplicación fue de 7 Gy. Cuando en la segunda aplicación de braquiterapia no se observaba enfermedad sólo se administraban 3 sesiones de BQT si en la segunda sesión de BQT había enfermedad se administraban 4 sesiones.

La mediana de la duración del tratamiento fue: 37 días para la radioterapia externa, 47 días para la radioterapia externa + braquiterapia de baja tasa de dosis y 74 días para la radioterapia externa + braquiterapia de alta tasa de dosis.

Tabla 5. Caracterización de la Muestra

Variable	Categoría	n(%) media(DS); mediana
Lugar de Origen	España	190 (71.7%)
	Resto de Europa	23 (8.68%)
	Latinoamérica	39 (14.72%)
	África y Asia	13 (4.91%)
Edad		54.09 (13.11); 53.0
Edad	Menor de 50 años	108 (40.75%)
	50 ó más años	157 (59.25%)
Estadio FIGO	≤ a estadio FIGO IIB	133 (50.19%)
	> a estadio FIGO IIB	132 (49.81%)
Tipo Histológico	Epidermoide	218 (82.26%)
	No epidermoide	47 (17.74%)
Grado Histológico	Bien diferenciado	14 (5.28%)
	Moderadamente diferenciado	51 (19.25%)
	Mal diferenciado	81 (30.57%)
	Indeterminado	119 (44.91%)
Escala ECOG	ECOG 0	22 (8.3%)
	ECOG 1	204 (76.98%)
	ECOG 2	31 (11.7%)
	ECOG 3	8 (3.02%)
Escala ECOG (dicotomizado)	ECOG 0/ECOG 1	226 (85.28%)
	ECOG 2/ECOG 3	39 (14.72%)
Tamaño tumoral mayor de 6cm	No	157 (59.25%)
	Sí	108 (40.75%)
Extensión ganglionar por imagen	Sin extensión	149 (56.23%)
	Ganglios Pélvicos positivos	73 (27.55%)
	Ganglios Paraaórticos positivos	43 (16.23%)
Linfadenectomía	No	235 (88.68%)
	Sí	30 (11.32%)
Valor de Ag-SCC previo a la RT		17.66 (35.19); 4.9
Ag-SCC pre-tratamiento PC de laboratorio	Normal	87 (32.83%)
	Elevado	178 (67.17%)
Ag-SCC pre-tratamiento PC mediana (4.9 ng/ml)	< PC mediana	131 (49.43%)
	> PC mediana	134 (50.57%)
Valor de Ag-SCC posterior a la RT		2.11 (8.43); 1.0
Ag-SCC post-tratamiento	Normal	240 (90.57%)
	Elevado	25 (9.43%)
Respuesta Clínica a la RT-QT	Respuesta Completa	203 (76.6%)
	Respuesta incompleta	62 (23.4%)
Presencia de segundo tumor primario	No	256 (96.6%)
	Sí	9 (3.4%)
Grado de toxicidad por RT-QT	Síntomas Menores	229 (88.42%)
	Síntomas Moderados	4 (1.54%)
	Síntomas Severos	10 (3.86%)
	Daño Funcional Irreversible	14 (5.41%)
	Muerte	2 (0.77%)
Grado de toxicidad por RT-QT	No toxicidad/Toxicidad no severa	233 (89.96%)
	Toxicidad Severa o Muerte	26 (10.04%)

Tabla 6. Descriptivos de las Características de Tratamiento con RT-QT

Variable	Categoría	n(%)
Número de ciclos de quimioterapia	1	2 (0.75%)
	2	1 (0.38%)
	3	3 (1.13%)
	4	23 (8.68%)
	5	85 (32.08%)
	6	122 (46.04%)
	7	28 (10.57%)
	8	1 (0.38%)
Dosis total media de QT		media (DE): 335.0 (74.25) mediana (Rango): 338 (55 - 493)
Tipo de Fraccionamiento de RT externa	5X220 (Boost integrado)	20 (7.55%)
	5X180	168 (63.4%)
	5X200	77 (29.06%)
Volumen 1 RT externa	Radioterapia pélvica	80 (30.19%)
	Radioterapia extendida a paraaórticas	185 (69.81%)
Dosis media de RT externa al volumen 1		media (DE): 45.44 (1.0) mediana (Rango): 45 (45 - 50)
Volumen 2 RT externa	Sobreimpresión paraaórtica	35 (13.21%)
	Sobreimpresión parametrial	18 (6.79%)
	Sobreimpresión pélvica	11 (4.15%)
Dosis media de RT externa al volumen 2		media (DE): 38.81 (27.85) mediana (Rango):55 (0 - 70)
Tipo de Boost	Sin Boost	2 (0.75%)
	Radioterapia Externa	12 (4.53%)
	Braquiterapia	201 (75.85%)
	BQT y RT Externa	50 (18.87%)

Tipo de Braquiterapia	Sin Braquiterapia	14 (5.28%)
	BQ LDR	128 (48.30%)
	BQ HDR	123 (46.42%)
Número de sesiones de BT HDR	3	40 (32.5%)
	4	83 (67.5%)
Dosis al punto A		media (DE): 24.65 (9.69) mediana (Rango): 25.8 (0 - 40)
Tiempo de RT externa		media (DE): 40.29 (9.99) mediana (Rango): 37.0 (11 - 97)
Tiempo de RT + braquiterapia de baja tasa de dosis		media (DE): 47.7 (9.2) mediana (Rango): 47 (26 - 91)
Tiempo de RT + braquiterapia de alta tasa de dosis		media (DE): 75.33 (15.53) mediana (Rango): 74 (47 - 138)

5.1.2. Descriptivo de los tiempos de seguimiento

Se tomó como fecha de inicio de reclutamiento el 16 de Octubre de 1999 que fue la fecha en que la primera paciente de nuestra muestra terminó la RT externa, y se tomó como fecha de fin de reclutamiento el primero de Octubre de 2013, fecha en que la última paciente incorporada al estudio terminó la radioterapia externa. Esto nos dio un total de 168 meses (14 años) para el periodo de reclutamiento. Se decidió culminar el seguimiento general el 5 de Febrero del 2014, lo que significa un seguimiento adicional desde el reclutamiento de la última paciente de 4 meses, completando un periodo de seguimiento máximo de 172 meses. La media de seguimiento para la supervivencia causa específica fue de 57.62 meses (IC95: 52.29; 62.96) y la mediana de 49.0 meses. A su vez, la media de seguimiento hasta la supervivencia libre de enfermedad (recaída local, regional o a distancia) fue de 52.16 meses (IC95: 46.52; 57.80), mientras que la media del tiempo de seguimiento hasta el fracaso local fue de 54.96 meses (IC95: 49.26; 60.65).

5.1.3. Estratificación de la muestra según el estatus del evento

Fracaso local (Tabla 7)

Se observó mayor frecuencia de fracaso local en el grupo de las pacientes nacidas en África y Asia (46.15%), mientras que en las nativas de España, se presentó fracaso local en 22.1% de las pacientes. La diferencia entre grupos fue significativa ($p=0.023$). El 16.56% las pacientes mayores de 50 años tuvo fracaso local frente al 31.48% de las pacientes menores de 50 años ($p < 0.01$).

El 34.09% de las pacientes con estadio FIGO $>$ a IIB presentaron fracaso local, frente al 11.28% de las pacientes con estadio FIGO \leq a IIB ($p < 0.01$).

Con respecto al índice de ECOG, el 46.15% las pacientes de la categoría ECOG 2-3 tuvieron fracaso local frente al 18.58% de la categoría ECOG 0-1 ($p < 0.01$).

No hubo diferencias significativas entre las pacientes con tumores mayores o menores de 6cm, respecto al fracaso local.

Tabla 7. Caracterización de la Muestra Estratificada Según Status de Fracaso Local

Variable	Categoría	STATUS Fracaso local		P*
		Censurada	Evento	
Lugar de Origen	España	148 (77.89%)	42 (22.11%)	0.023
	Resto de Europa	15 (65.22%)	8 (34.78%)	
	Latinoamérica	35 (89.74%)	4 (10.26%)	
	África y Asia	7 (53.85%)	6 (46.15%)	
Edad	Menor de 50 años	74 (68.52%)	34 (31.48%)	0.004
	50 ó más años	131 (83.44%)	26 (16.56%)	
Estadio FIGO	≤ a estadio FIGO IIB	118 (88.72%)	15 (11.28%)	0.000
	> a estadio FIGO IIB	87 (65.91%)	45 (34.09%)	
Tipo Histológico	Epidermoide	169 (77.52%)	49 (22.48%)	0.890
	No epidermoide	36 (76.6%)	11 (23.4%)	
Grado Histológico	Bien diferenciado	11 (78.57%)	3 (21.43%)	0.527
	Moderadamente diferenciado	41 (80.39%)	10 (19.61%)	
	Mal diferenciado	58 (71.6%)	23 (28.4%)	
	Indeterminado	95 (79.83%)	24 (20.17%)	
Escala ECOG (dicotomizado)	ECOG 0/ECOG 1	184 (81.42%)	42 (18.58%)	0.000
	ECOG 2/ECOG 3	21 (53.85%)	18 (46.15%)	
Tamaño tumoral mayor de 6cm	No	128 (81.53%)	29 (18.47%)	0.050
	Sí	77 (71.3%)	31 (28.7%)	
Extensión ganglionar por imagen	Sin extensión	124 (83.22%)	25 (16.78%)	0.032
	Ganglios Pélvicos	52 (71.23%)	21 (28.77%)	
	Ganglios Paraaórticos	29 (67.44%)	14 (32.56%)	
Linfadenectomía dicotomizada	No	183 (77.87%)	52 (22.13%)	0.576
	Sí	22 (73.33%)	8 (26.67%)	
Ag-SCC pre-tratamiento PC de laboratorio	Normal	70 (80.46%)	17 (19.54%)	0.399
	Elevado	135 (75.84%)	43 (24.16%)	
Ag-SCC pre-tratamiento PC mediana (4.9 ng/ml)	< PC mediana	108 (82.44%)	23 (17.56%)	0.051
	> PC mediana	97 (72.39%)	37 (27.61%)	
Ag-SCC post-tratamiento	Normal	191 (79.58%)	49 (20.42%)	0.007
	Elevado	14 (56.0%)	11 (44.0%)	
Respuesta Clínica a la RT-QT	Respuesta Completa	166 (81.77%)	37 (18.23%)	0.002
	Respuesta incompleta	39 (62.9%)	23 (37.1%)	
Segundo Tumor primario	No	196 (76.56%)	60 (23.44%)	0.099
	Sí	9 (100.0%)	0 (0.0%)	
Grado de toxicidad por RT dicotomizado	No toxicidad/Toxicidad no severa G1 - G 2	185 (79.4%)	48 (20.6%)	0.232
	Toxicidad Severa o Muerte G3 – G4- G5	18 (69.23%)	8 (30.77%)	

*Test de chi-cuadrado.

Con respecto a la extensión ganglionar por imagen, se observó diferencia significativa entre las distintas categorías ($p=0.032$), presentando mayor frecuencia de fracaso local las pacientes con extensión ganglionar paraaórtica (32.56%).

Considerando el Ag-SCC pre-tratamiento (punto de corte mediana 4.9 ng/ml), 27.61% de las pacientes con valores elevados presentaron fracaso local, frente a 17.56% de las pacientes con valores normales, ($p = 0.051$).

En el caso del Ag-SCC post-tratamiento, 44% de las pacientes con el antígeno elevado tuvieron fracaso local, frente a 20.42% de las pacientes con antígeno normal ($p < 0.01$).

37.1% de las pacientes con respuesta clínica incompleta a la RT-QT tuvieron fracaso local, frente a 18.23% de las pacientes que tuvieron respuesta clínica completa ($p < 0.01$).

Fracaso regional o a distancia (Tabla 8)

Con respecto al lugar de origen, la mayor frecuencia de cualquier tipo de fracaso se presentó en las pacientes nativas de Asia y África (61.54%), mientras que las pacientes de nativas de España presentaron 34.74%. La diferencia entre categorías fue significativa ($p=0.045$). 42.59% de las pacientes menores de 50 años tuvieron cualquier tipo de fracaso, frente al 30.57% de las pacientes mayores de 50 años ($p=0.044$).

46.97% de las pacientes con estadio FIGO > a IIB presentaron cualquier tipo de fracaso, frente al 24.06% de las pacientes con estadio FIGO \leq a IIB ($p < 0.01$).

El 64% de las pacientes con ECOG 2-3 presentaron cualquier tipo de fracaso frente al 30.53% de las pacientes con ECOG 0-1 ($p < 0.01$). En cuanto al tamaño tumoral, el 44.44% de las pacientes con tumores > de 6 cm presentaron cualquier tipo de fracaso, frente al 29.3% de las pacientes con tumores < de 6 cm ($p= 0.01$).

Para este evento, la extensión ganglionar por imagen también presentó diferencia significativa entre sus categorías ($p=0.027$), con mayor frecuencia de cualquier tipo de fracaso en las pacientes con extensión ganglionar paraaórtica (48.84%).

37.64% de las pacientes con valores elevados de Ag-SCC pre-tratamiento con punto de corte de laboratorio tuvieron cualquier tipo de fracaso frente al 31.03% con valores normales, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.29$). Por otro lado, 44.03% de las pacientes con Ag-SCC pre-tratamiento por encima del valor de la mediana (4.9 ng/ml) tuvieron algún tipo de fracaso, presentando diferencia significativa con el 26.72% de las pacientes con valor por

debajo de la mediana ($p < 0.01$). Con respecto al Ag-SCC post-tratamiento RT-QT, el 76% de las pacientes con valores elevados tuvieron algún tipo de fracaso frente al 31.25% con valores no elevados ($p < 0.01$).

48.39% de las pacientes con respuesta clínica incompleta y 31.25% de las pacientes con respuesta clínica completa tuvieron algún tipo de fracaso ($p=0.015$).

Tabla 8. Caracterización de la Muestra Estratificada Según Status de Fracaso regional o a distancia

Variable	Categoría	Status Cualquier tipo de fracaso		p*
		Censurada	Evento	
Lugar de Origen	España	124 (65.26%)	66 (34.74%)	0.045
	Resto de Europa	12 (52.17%)	11 (47.83%)	
	Latinoamérica	30 (76.92%)	9 (23.08%)	
	África y Asia	5 (38.46%)	8 (61.54%)	
Edad	Menor de 50 años	62 (57.41%)	46 (42.59%)	0.044
	50 ó más años	109 (69.43%)	48 (30.57%)	
Estadio FIGO	≤ a estadio FIGO IIB	101 (75.94%)	32 (24.06%)	0.000
	> a estadio FIGO IIB	70 (53.03%)	62 (46.97%)	
Tipo Histológico	Epidermoide	139 (63.76%)	79 (36.24%)	0.574
	No epidermoide	32 (68.09%)	15 (31.91%)	
Grado Histológico	Bien diferenciado	10 (71.43%)	4 (28.57%)	0.244
	Moderadamente diferenciado	35 (68.63%)	16 (31.37%)	
	Mal diferenciado	45 (55.56%)	36 (44.44%)	
	Indeterminado	81 (68.07%)	38 (31.93%)	
Escala ECOG (dicotomizado)	ECOG 0/ECOG 1	157 (69.47%)	69 (30.53%)	0.000
	ECOG 2/ECOG 3	14 (35.9%)	25 (64.1%)	
Tamaño tumoral mayor de 6cm	No	111 (70.7%)	46 (29.3%)	0.011
	Sí	60 (55.56%)	48 (44.44%)	
Extensión ganglionar por imagen	Sin extensión	106 (71.14%)	43 (28.86%)	0.027
	Ganglios Pélvicos	43 (58.9%)	30 (41.1%)	
	Ganglios Paraaórticos	22 (51.16%)	21 (48.84%)	
Linfadenectomía	No	152 (64.68%)	83 (35.32%)	0.884
	Sí	19 (63.33%)	11 (36.67%)	
Ag-SCC pre-tratamiento PC de laboratorio	Normal	60 (68.97%)	27.0 (31.03%)	0.291
	Elevado	111 (62.36%)	67.0 (37.64%)	
Ag-SCC pre-tratamiento PC mediana (4.9 ng/ml)	< PC mediana	96 (73.28%)	35.0 (26.72%)	0.003
	> PC mediana	75 (55.97%)	59.0 (44.03%)	
Ag-SCC post-tratamiento	Normal	165 (68.75%)	75 (31.25%)	0.000
	Elevado	6 (24.0%)	19 (76.0%)	
Respuesta Clínica a la RT-QT	Respuesta Completa	139 (68.47%)	64 (31.53%)	0.015
	Respuesta incompleta	32 (51.61%)	30 (48.39%)	
Segundo Tumor primario	No	163 (63.67%)	93 (36.33%)	0.120
	Sí	8 (88.89%)	1 (11.11%)	
Grado de toxicidad por RT (dicotomizado)	No toxicidad/Toxicidad no severa	153 (65.67%)	80 (34.33%)	0.675
	Toxicidad Severa o Muerte	16 (61.54%)	10 (38.46%)	

*Test de chi cuadrado.

Muerte causa específica (Tabla 9)

El 28.9% de las pacientes españolas de la muestra, 39.1% de las pacientes del resto de Europa, 12.8% de las pacientes latinoamericanas y 61.5% de las pacientes de Asia y África murieron a causa del cáncer de cérvix ($p < 0.01$). No se presentaron diferencias significativas para este evento con respecto a la edad ($p=0.203$)

41.67% de las pacientes con estadio FIGO $>$ a IIB murieron por cáncer de cérvix, frente al 16.54% de las pacientes con estadio FIGO \leq a IIB ($p < 0.01$). 24.8% de las pacientes con ECOG 0 - 1 murieron por causa del tumor de cérvix, mientras que entre las pacientes con ECOG 2 - 3 la frecuencia de este evento fue de 53.8% de las pacientes.

Con respecto al tamaño del tumor, se observó que 35.2% de las pacientes con tumores mayores de 6 cm y 24.8% de las pacientes con tumores menores de 6 cm murieron a causa del cáncer estudiado, pero esta diferencia no fue significativa ($p=0.068$). Mientras tanto, la extensión ganglionar por imagen si presentó diferencia significativa de frecuencia entre grupos ($p=0.022$), observándose 46.5%, 26% y 25.5% de muertes por cáncer de cérvix en pacientes con extensión ganglionar paraaórtica, pélvica y sin extensión ganglionar, respectivamente.

En el caso del marcador estudiado, al considerar el valor de Ag-SCC pre-tratamiento con PC de laboratorio no se encontró diferencia significativa entre las frecuencias de muerte por cáncer de cérvix en las pacientes que presentaron el marcador elevado (30.34%) y las que lo presentaron dentro de valores normales (26.44%), $p=0.511$. Al tomar como PC el valor de Ag-SCC de la mediana de la muestra (4.9 ng/ml), la diferencia de frecuencia de este evento observada entre pacientes con valores por encima (35.8%) y por debajo (22.1%) de la mediana fue estadísticamente significativa ($p=0.014$).

Por otro lado, en el caso del Ag-SCC post-tratamiento, 76% de las pacientes con este valor elevado murieron por causa específica, frente al 24.2% de las pacientes con valores normales ($p < 0.01$).

Con relación a la respuesta clínica posterior a la RT-QT, el grupo de pacientes con respuesta incompleta presentó mayor frecuencia de muerte por cáncer de cérvix en comparación con las pacientes con respuesta completa (41.9% vs 25.1%, respectivamente, $p=0.011$).

Tabla 9. Caracterización de la Muestra Estratificada Según Status de Muerte por Causa Específica

Variable	Categoría	Status Muerte por Causa Específica		p*
		Censurada	Evento	
Lugar de Origen	España	135 (71.05%)	55 (28.95%)	0.005
	Resto de Europa	14 (60.87%)	9 (39.13%)	
	Latinoamérica	34 (87.18%)	5 (12.82%)	
	África y Asia	5 (38.46%)	8 (61.54%)	
Edad	Menor de 50 años	72 (66.67%)	36 (33.33%)	0.203
	50 ó más años	116 (73.89%)	41 (26.11%)	
Estadio FIGO	≤ a estadio FIGO IIB	111 (83.46%)	22 (16.54%)	0.000
	> a estadio FIGO IIB	77 (58.33%)	55 (41.67%)	
Tipo Histológico	Epidermoide	152 (69.72%)	66 (30.28%)	0.347
	No epidermoide	36 (76.6%)	11 (23.4%)	
Grado Histológico	Bien diferenciado	10 (71.43%)	4 (28.57%)	0.788
	Moderadamente diferenciado	37 (72.55%)	14 (27.45%)	
	Mal diferenciado	54 (66.67%)	27 (33.33%)	
	Indeterminado	87 (73.11%)	32 (26.89%)	
Escala ECOG (dicotomizado)	ECOG 0/ECOG 1	170 (75.22%)	56 (24.78%)	0.000
	ECOG 2/ECOG 3	18 (46.15%)	21 (53.85%)	
Tamaño tumoral mayor de 6cm	No	118 (75.16%)	39 (24.84%)	0.068
	Sí	70 (64.81%)	38 (35.19%)	
Extensión ganglionar por imagen	Sin extensión	111 (74.5%)	38 (25.5%)	0.022
	Ganglios Pélvicos	54 (73.97%)	19 (26.03%)	
	Ganglios Paraaórticos	23 (53.49%)	20 (46.51%)	
Linfadenectomía	No	166 (70.64%)	69 (29.36%)	0.759
	Sí	22 (73.33%)	8 (26.67%)	
Ag-SCC pre-tratamiento PC de laboratorio	Normal	64 (73.56%)	23 (26.44%)	0.511
	Elevado	124 (69.66%)	54 (30.34%)	
Ag-SCC pre-tratamiento PC mediana (4.9 ng/ml)	< PC mediana	102 (77.86%)	29 (22.14%)	0.014
	> PC mediana	86 (64.18%)	48 (35.82%)	
Ag-SCC post-tratamiento	Normal	182 (75.83%)	58 (24.17%)	0.000
	Elevado	6 (24.0%)	19 (76.0%)	
Respuesta Clínica a la RT-QT	Respuesta Completa	152 (74.88%)	51 (25.12%)	0.011
	Respuesta incompleta	36 (58.06%)	26 (41.94%)	
Segundo Tumor primario	No	180 (70.31%)	76 (29.69%)	0.228
	Sí	8 (88.89%)	1 (11.11%)	
Grado de toxicidad por RT (dicotomizado)	No toxicidad/Toxicidad no severa G1 - G 2	168 (72.1%)	65 (27.9%)	0.758
	Toxicidad Severa o Muerte G3 – G4- G5	18 (69.23%)	8 (30.77%)	

*Test de chi cuadrado.

5.1.4. Descripción de la función de supervivencia

Hubo 83 muertes en la muestra (32.2%) y un porcentaje de censurados del 68.7%. La media de supervivencia global fue de 117.5 meses (IC95: 108.11; 126.94), y la tasa de supervivencia global a los 5 años fue de 68.1% (Gráfico 1.).

El 29.1% de las pacientes se murieron a causa del cáncer de cérvix o derivado de su tratamiento, hubo un porcentaje de censuradas del 70.9%. La media de supervivencia a la Muerte causa específica fue de 121.7 meses (IC95: 112.5; 130.9) y la tasa de SCE a los 5 años fue de 69.3% (Gráfico 2).

35.5% de las pacientes presentaron recurrencia (local, regional o a distancia), el porcentaje de censuradas fue de 64.5%, la media de supervivencia libre de enfermedad fue de 111.3 meses (IC95 101.7; 121.0), la tasa de SLE a los 5 años fue de 63.7% (Gráfico 3).

La supervivencia libre de fracaso local tuvo 60 eventos (22.6%) y un porcentaje de censuradas del 77.4%. La media de SLFL fue de 132.1 meses (IC95 123.5; 140.8), la tasa de SLFL a los 5 años fue de 76% (Gráfico 4).

El tiempo evaluado en la cohorte no fue suficiente para observar la mediana de la función de supervivencia, para ninguno de los eventos, pero se calcularon de acuerdo a la fórmula $t * \ln(1/2) / \ln(p)$ siendo t un tiempo determinado en el seguimiento y p la probabilidad de supervivencia en el tiempo t. A partir de esta fórmula, las medianas de supervivencia fueron de 166 meses, 195 meses, 128 meses y 119 meses para las funciones de supervivencia global, supervivencia a muerte por causa específica, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de recaída local, respectivamente.

Gráfico 1. Gráfico de la función de Supervivencia Global

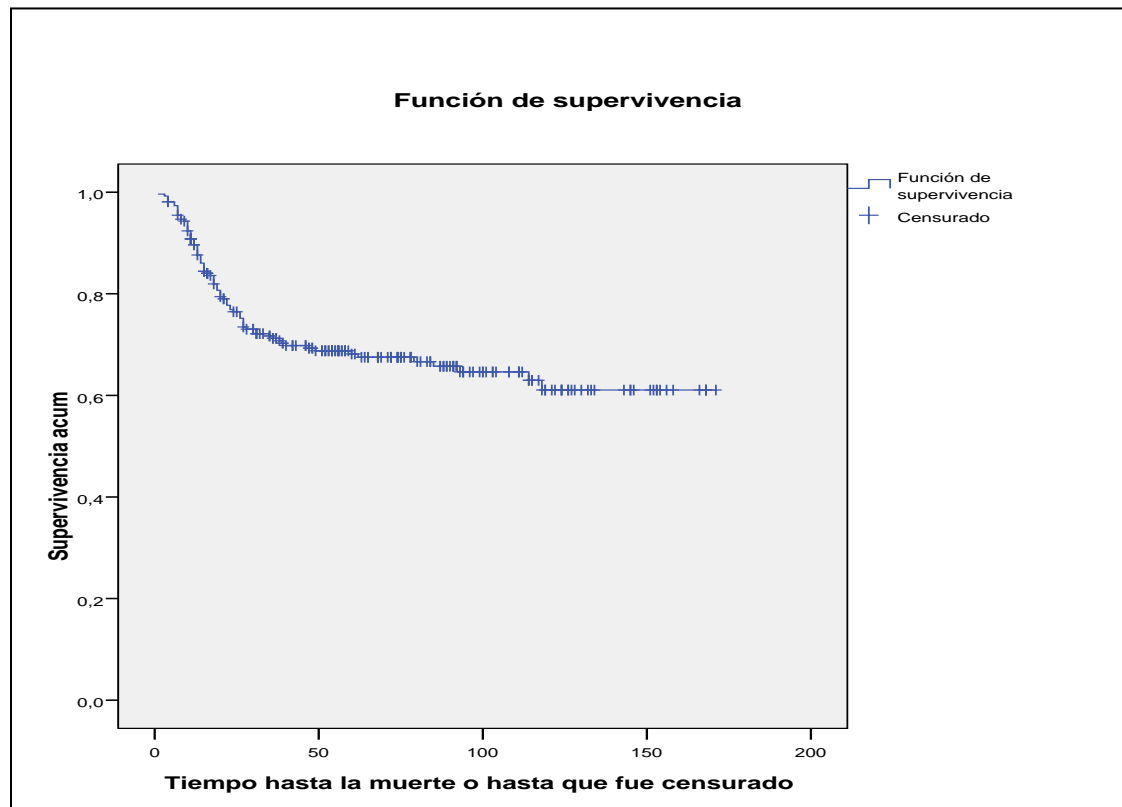


Gráfico 2. Gráfico de la función de Supervivencia Causa específica

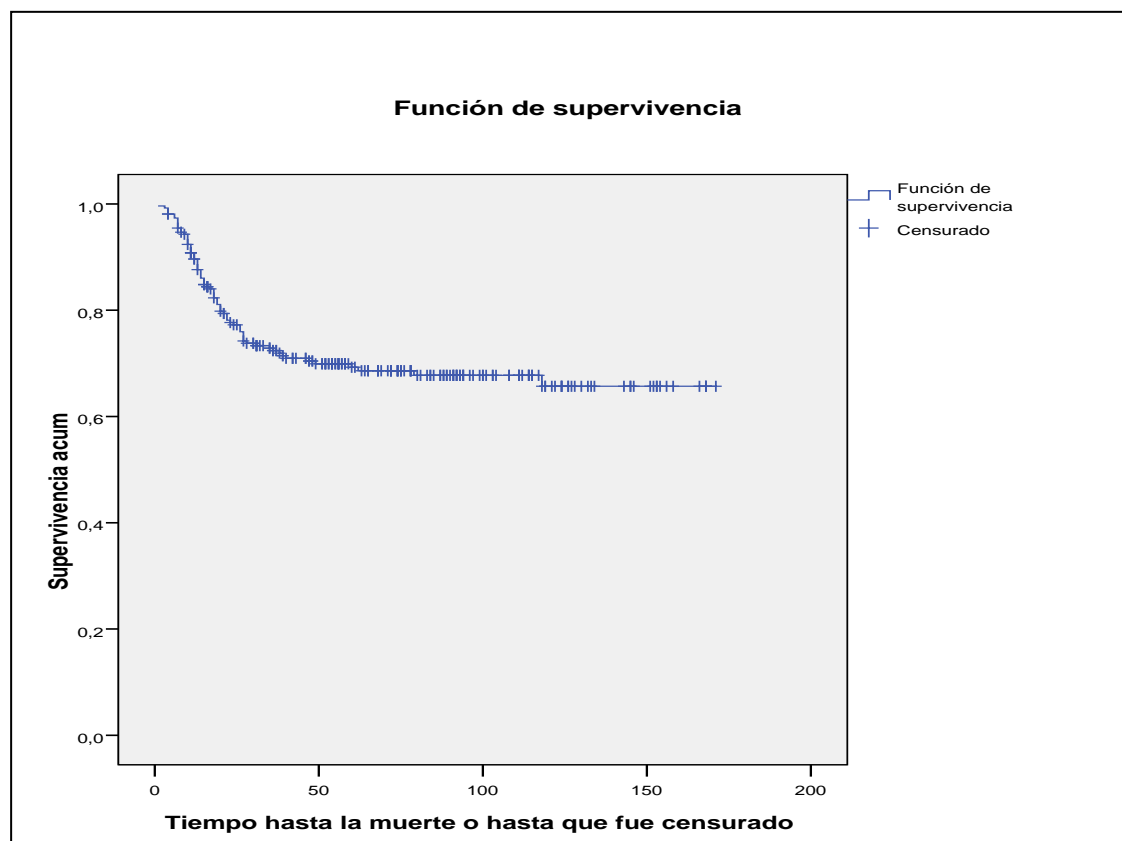


Gráfico 3. Gráfico de la función de la Supervivencia Libre de Enfermedad

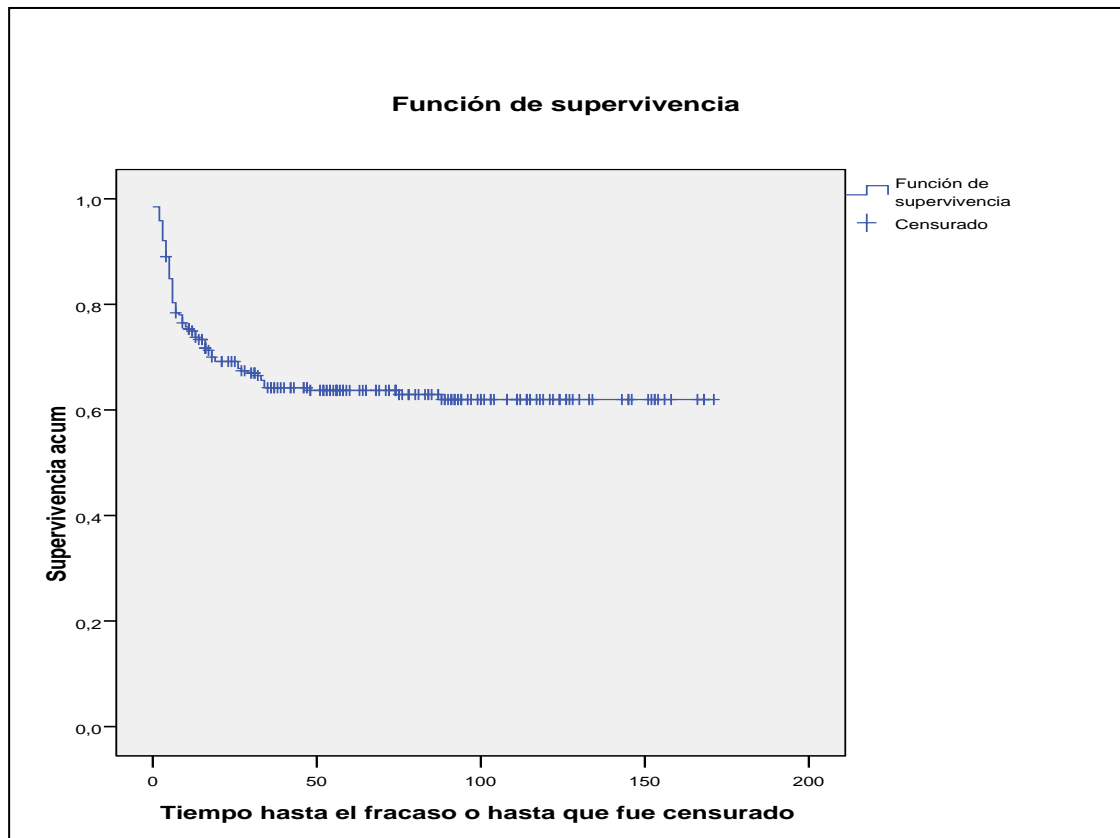
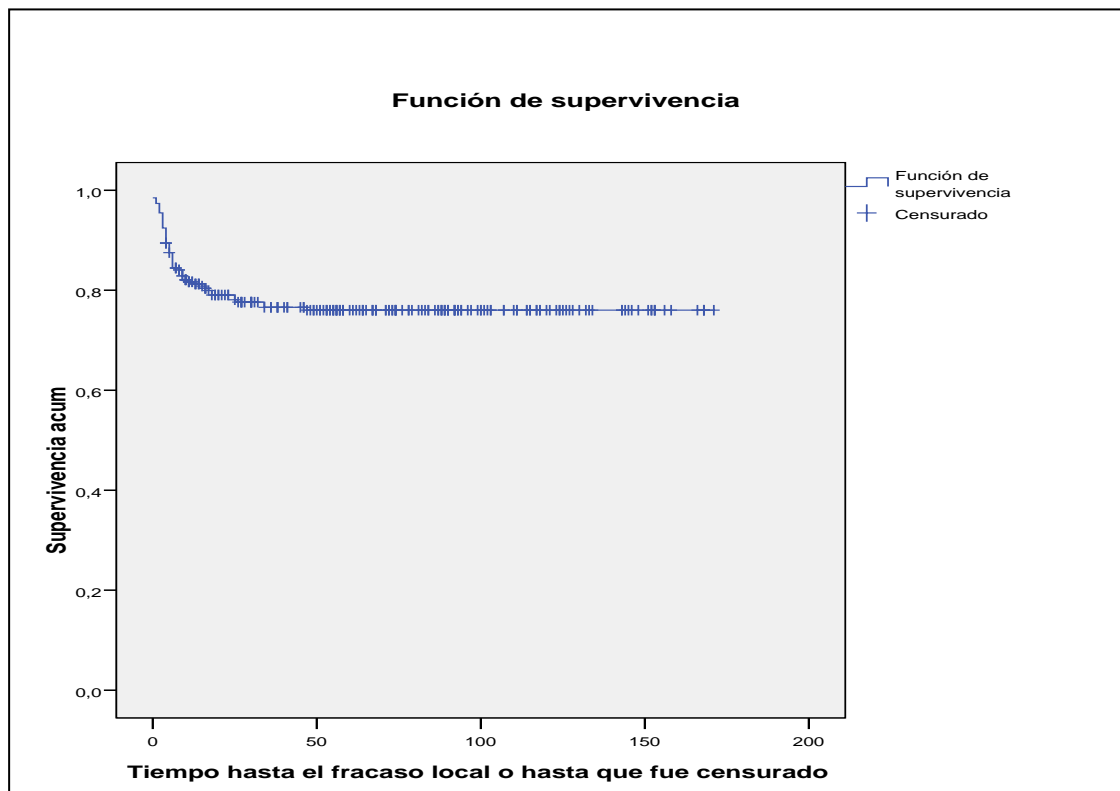


Gráfico 4. Gráfico de la función de Supervivencia libre de Fracaso Local



5.2. Resultados de la estratificación de la muestra según el Ag-SCC pre y post tratamiento RT-QT

5.2.1. Ag-SCC Pre-tratamiento punto de corte mediana (4.9 ng/ml)

Observamos con respecto al lugar de origen que las dos categorías con mayor porcentaje de pacientes con el Ag-SCC elevado fueron las pacientes de Asia y África (69.2%) y las pacientes del resto de Europa (65.2%), sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las cuatro categorías ($p=0.128$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes de acuerdo a la edad ($p=0.87$).

62.12% de las pacientes con estadio FIGO $>$ a IIB tuvieron el Ag-SCC elevado frente a 39.1% de las pacientes con estadio FIGO \leq a IIB ($p < 0.01$). En el caso del escala ECOG, 47.3% de las pacientes con ECOG 0 y 1, y 69.2% de las pacientes con ECOG 2 y 3 tuvieron el Ag-SCC elevado; siendo esta diferencia significativa ($p=0.012$).

59.1% de las pacientes con tumores de tipo epidermoide tuvieron el Ag-SCC pre-tratamiento punto de corte mediana elevado comparado con el 10.64% de las pacientes con tumores de tipo no epidermoides ($p < 0.01$).

No observamos diferencias estadísticamente significativas entre las categorías de la variable grado histológico, ($p=0.56$).

El tamaño tumoral presento asociación significativa con el Ag-SCC pre-tratamiento ($p < 0.01$). El 64.81% de las pacientes con tumores mayores de 6 cm tuvieron un Ag-SCC elevado frente al 40.76% de las pacientes con tumores menores de 6 cm.

El porcentaje de pacientes con Ag-SCC elevado fue gradualmente mayor en las pacientes sin extensión ganglionar por imagen, extensión ganglionar pélvica y extensión ganglionar paraaórtica, presentando frecuencias de 43%, 54.8% y 69.8%, respectivamente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0.006$).

Tabla 10. Estratificación de la Muestra Según Ag-SCC Pre-Tratamiento PC mediana

Variable	Categoría	Ag-SCC pre-tratamiento		P
		Normal	Elevado	
Lugar de Origen	España	102 (53.68%)	88 (46.32%)	0.128
	Resto de Europa	8 (34.78%)	15 (65.22%)	
	Latinoamérica	17 (43.59%)	22 (56.41%)	
	África y Asia	4 (30.77%)	9 (69.23%)	
Edad	Menor de 50 años	54 (50.0%)	54 (50.0%)	0.879
	50 ó más años	77 (49.04%)	80 (50.96%)	
Estadio FIGO	≤ a estadio FIGO IIB	81 (60.9%)	52 (39.1%)	0.000
	> a estadio FIGO IIB	50 (37.88%)	82 (62.12%)	
Tipo Histológico	Epidermoide	89 (40.83%)	129 (59.17%)	0.000
	No epidermoide	42 (89.36%)	5 (10.64%)	
Grado Histológico	Bien diferenciado	8 (57.14%)	6 (42.86%)	0.567
	Moderadamente diferenciado	22 (43.14%)	29 (56.86%)	
	Mal diferenciado	44 (54.32%)	37 (45.68%)	
	Indeterminado	57 (47.9%)	62 (52.1%)	
Escala ECOG	ECOG 0/ECOG 1	119 (52.65%)	107 (47.35%)	0.012
	ECOG 2/ECOG 3	12 (30.77%)	27 (69.23%)	
Tamaño tumoral mayor de 6cm	No	93 (59.24%)	64 (40.76%)	0.000
	Sí	38 (35.19%)	70 (64.81%)	
Extensión ganglionar por imagen	Sin extensión	85 (57.05%)	64 (42.95%)	0.006
	Ganglios Pélvicos	33 (45.21%)	40 (54.79%)	
	Ganglios Paraaórticos	13 (30.23%)	30 (69.77%)	
Linfadenectomía	No	115 (48.94%)	120 (51.06%)	0.650
	Sí	16 (53.33%)	14 (46.67%)	

5.2.2. Ag-SCC Post-tratamiento

El análisis de la relación del Ag-SCC post-tratamiento con las variables que caracterizan la muestra no fue pertinente debido al escaso número de individuos con el Ag-SCC post-tratamiento elevado. En la mayoría de análisis de tablas de contingencia el resultado de los chi-cuadrados fueron no válidos. Sólo se observaron dos variables con significancia estadística.

En el caso del tamaño tumoral, 15.74% de las pacientes con tumores mayores de 6 cm tuvieron un Ag-SCC post-tratamiento elevado frente al 5.1% de las pacientes con tumores menores de 6 cm ($p=0.004$). El análisis de la respuesta clínica al tratamiento mostró que 16.13% de las pacientes con respuesta clínica incompleta a la RT-QT tuvieron un Ag-SCC post-tratamiento elevado comparado con el 7.39% de las pacientes con respuesta clínica completa ($p=0.039$).

Tabla 11. Estratificación de la Muestra Según Ag-SCC Post-tratamiento

Variable	Categoría	Ag-SCC post-tratamiento		P
		Normal	Elevado	
Nacionalidad	España	175 (92.11%)	15 (7.89%)	0.158 ^a
	Resto de Europa	19 (82.61%)	4 (17.39%)	
	Latinoamérica	36 (92.31%)	3 (7.69%)	
	África y Asia	10 (76.92%)	3 (23.08%)	
Edad (PC: 50 años)	Menor de 50 años	98 (90.74%)	10 (9.26%)	0.936
	50 ó más años	142 (90.45%)	15 (9.55%)	
Estadio FIGO	IB – IIA	46 (93.88%)	3 (6.12%)	0.000 ^a
	IIB	82 (97.62%)	2 (2.38%)	
	IIIA – IIIB	100 (87.72%)	14 (12.28%)	
	IVA	12 (66.67%)	6 (33.33%)	
Tipo Histológico	Epidermoide	194 (88.99%)	24 (11.01%)	0.059 ^a
	No epidermoide	46 (97.87%)	1 (2.13%)	
Grado Histológico	Bien diferenciado	14 (100.0%)	0 (0.0%)	0.490 ^a
	Moderadamente diferenciado	46 (90.2%)	5 (9.8%)	
	Mal diferenciado	71 (87.65%)	10 (12.35%)	
	Indeterminado	109 (91.6%)	10 (8.4%)	
Índice ECOG	ECOG 0/ECOG 1	211 (93.36%)	15 (6.64%)	0.000 ^a
	ECOG 2/ECOG 3	29 (74.36%)	10 (25.64%)	
Tamaño tumoral mayor de 6cm	No	149 (94.9%)	8 (5.1%)	0.004
	Sí	91 (84.26%)	17 (15.74%)	
Extensión ganglionar por imagen	Sin extensión	136 (91.28%)	13 (8.72%)	0.847
	Ganglios Pélvicos	66 (90.41%)	7 (9.59%)	
	Ganglios Paraaórticos	38 (88.37%)	5 (11.63%)	
Linfadenectomía dicotomizada	No	213 (90.64%)	22 (9.36%)	0.910 ^a
	Sí	27 (90.0%)	3 (10.0%)	
Respuesta Clínica a la RT-QT	Respuesta Completa	188 (92.61%)	15 (7.39%)	0.039
	Respuesta incompleta	52 (83.87%)	10 (16.13%)	
Segundo Tumor primario	No	232 (90.63%)	24 (9.38%)	0.861 ^a
	Sí	8 (88.89%)	1 (11.11%)	
Grado de toxicidad por RT (dicotomizado)	No toxicidad/Toxicidad no severa G1 - G2	209 (89.7%)	24 (10.3%)	0.086 ^a
	Toxicidad Severa o Muerte G3-G4-G5	26 (100.0%)	0 (0.0%)	

a. resultados invalidos

5.3. Resultados del Análisis Univariado de Supervivencia

5.3.1. Supervivencia libre de fracaso local:

Las pacientes de África y Asia presentaron 2.4 veces el riesgo de tener fracaso local en comparación con las pacientes de España ($p=0.045$). No se observaron diferencias significativas de riesgo para las pacientes de nacionalidad Latinoamericana o del resto de Europa con respecto a las pacientes de España ($p=0.097$ y $p=0.115$, respectivamente).

Las pacientes mayores de 50 años tuvieron 53% menos riesgo de fracaso local con respecto a las pacientes menores de 50 años. (IC95 0.283 - 0.786, $p < 0.01$).

Las pacientes con estadio FIGO $> \text{a IIB}$ tuvieron 3.5 veces mayor riesgo de fracaso local que las pacientes con estadio FIGO $\leq \text{a IIB}$, (IC95 1.961 - 6.317, $p < 0.01$). Las pacientes con EGOG 2-3 tuvieron más del triple de riesgo de fracaso local comparado con las pacientes con ECOG 0-1, (HR: 3.25, IC95:1.869 - 5.672, $p < 0.01$).

No se observó asociación significativa entre el fracaso local y el tipo histológico o el grado histológico. .

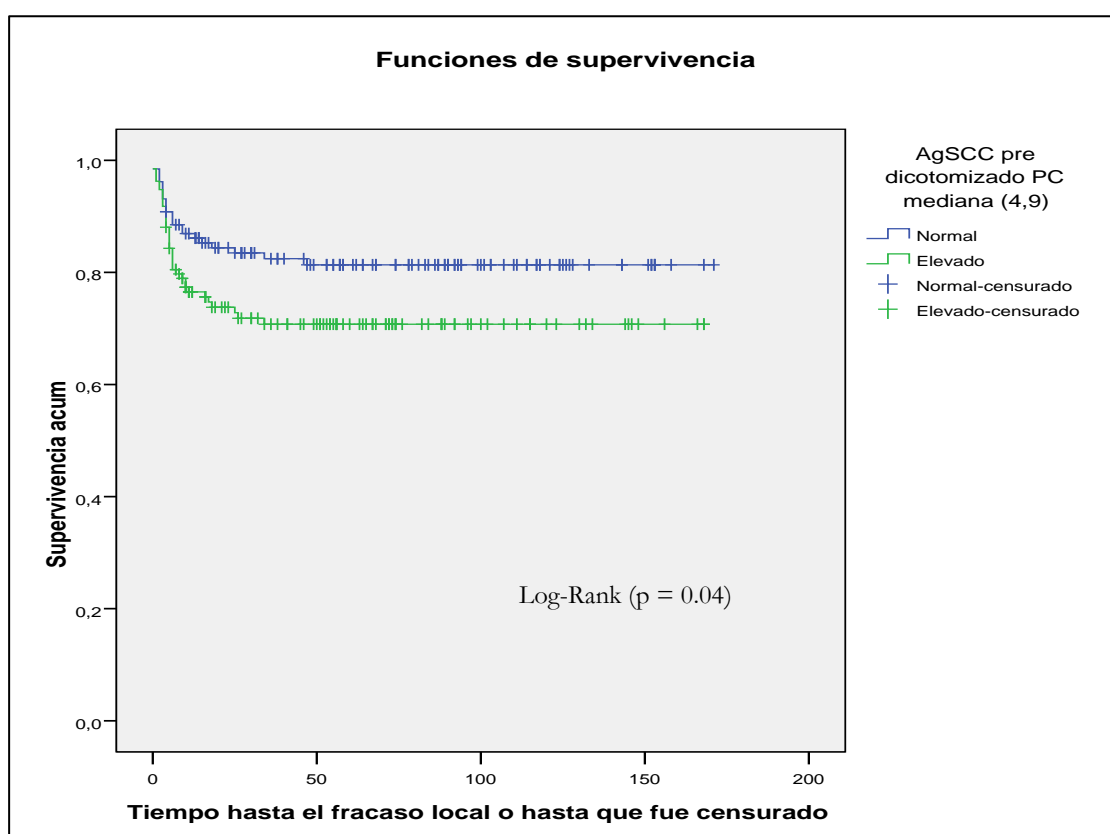
Las pacientes con tumores mayores de 6 cm tuvieron 70% más de riesgo de fracaso local en comparación con las pacientes con tumores menores de 6 cm. (IC95 1.028 - 2.831, $p=0.039$).

Con relación a la extensión ganglionar por imagen, las pacientes con extensión ganglionar paraaórtica tuvieron 2.2 veces el riesgo de fracaso local en comparación con las pacientes sin evidencia de extensión ganglionar (IC95 1.152 - 4.266, $p=0.017$), mientras que las pacientes con extensión ganglionar pélvica tuvieron 90% más riesgo en comparación con el mismo grupo de referencia (IC95 1.063 - 3.397, $p=0.030$). No se observó asociación significativa entre este evento y la linfadenectomía (IC95 0.68 - 3.032, $p=0.34$).

Con respecto al Ag-SCC medido previo al tratamiento, en el análisis de supervivencia (Gráfico 5) se observó mayor frecuencia de casos de recurrencia local en las pacientes con valores de Ag-SCC por encima de la mediana (27.6% frente a 17.6%), así como una media del tiempo de supervivencia menor para este mismo grupo de pacientes (121.2 meses frente a 141.1 meses) siendo esta diferencia

significativa según el test de Log-Rank ($p=0.04$). Por otra parte, se calcularon los valores de las medianas de supervivencia para las pacientes con valores por encima y por debajo de la mediana muestral en 337 y 439 meses, respectivamente. Por último, la tasa de SLFL a los 5 años para las pacientes con Ag-SCC pre-tratamiento normal fue de 81.3% y de 70.8% para las pacientes con Ag-SCC pre-tratamiento elevado.

Gráfico 5. Análisis K-M para SLFL estratificado por Ag-SCC Pre-tratamiento

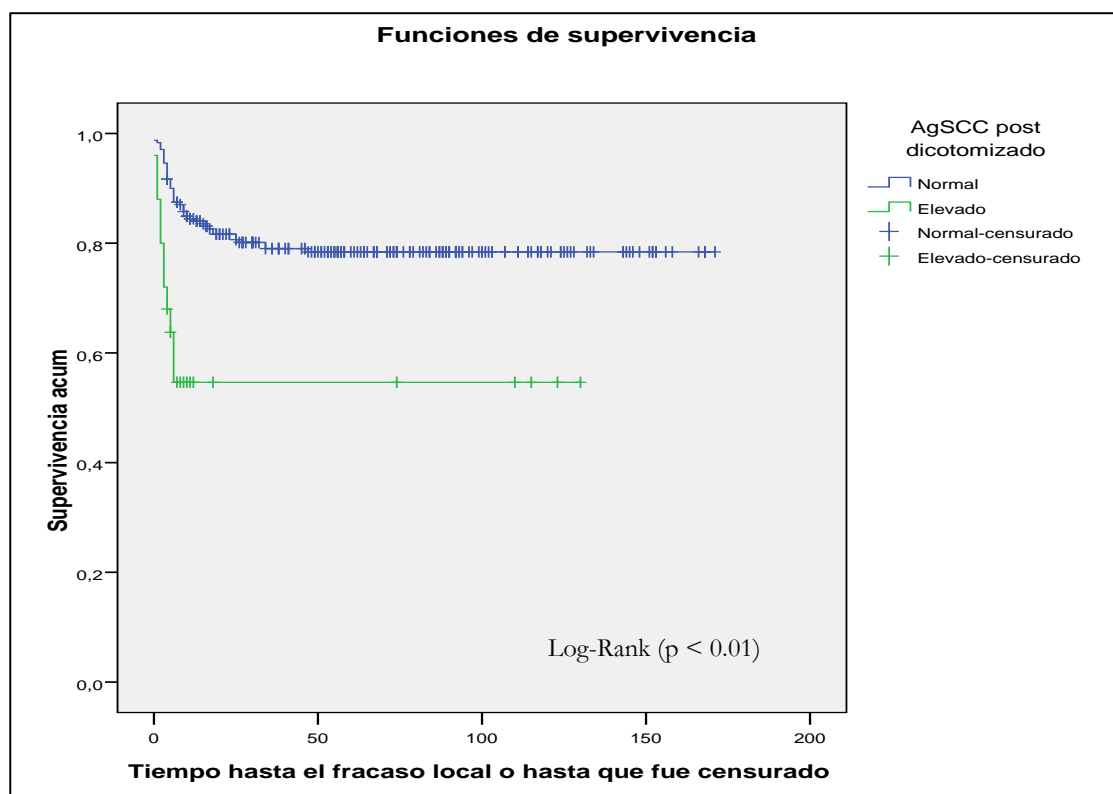


De acuerdo a la regresión de Cox univariada, las pacientes con Ag-SCC pre-tratamiento elevado por encima de la mediana (4.9 ng/ml), tuvieron 69% más riesgo de fracaso local en cualquier momento, en comparación con las pacientes que presentaron valores por debajo de la mediana (IC95 1.007 - 2.854, $p=0.047$).

Por otra parte, con respecto al Ag-SCC medido posterior al tratamiento, en el análisis de supervivencia (Gráfico 6) se observó mayor frecuencia de casos de recurrencia local en las pacientes con valores de Ag-SCC por encima del punto de corte del laboratorio (44% frente a 20.4%), así como una media del tiempo de supervivencia menor para este mismo grupo de pacientes (72.4 meses frente a 136.3 meses) siendo esta diferencia significativa según el test de Log-Rank ($p < 0.01$). Además, se calcularon los valores de las medianas de supervivencia para las

pacientes con valores por encima y por debajo del punto de corte del laboratorio en 149 y 487 meses, respectivamente. Por último, la tasa de SLFL a los 5 años para las pacientes con Ag-SCC post-tratamiento normal fue de 78.4% y de 54.6% para las pacientes con Ag-SCC post-tratamiento elevado.

Gráfico 6. Análisis K-M para SLFL estratificado por Ag-SCC Post-tratamiento



Las pacientes con Ag-SCC post-tratamiento elevado tuvieron 3.3 veces el riesgo de fracaso local, frente a las pacientes con Ag-SCC post-tratamiento normal (IC95 1.722 - 6.446, $p=0.000$).

Por último, las pacientes con respuesta clínica incompleta tuvieron 2.6 veces el riesgo de fracaso local a la RT-QT, en comparación con las pacientes con respuesta clínica completa, (IC95 1.55 - 4.409, $p < 0.01$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas de acuerdo a la presencia de segundo tumor primario o a la toxicidad.

Tabla 12. Análisis Univariado - Supervivencia Libre de Recaída Local

Variable	Categoría	Media de tiempo (meses) de sup.	Hazard Ratio Crudo	IC95%	P
Lugar de Origen	España	132.870	1.000		
	Resto de Europa	84.176	1.836	0.862 - 3.912	0.115
	Latinoamérica	136.813	0.419	0.15 - 1.17	0.097
	África y Asia	79.564	2.405	1.022 - 5.662	0.045
Edad	Menor de 50 años	114.773	1.000		
	50 ó más años	142.700	0.471	0.283 - 0.786	0.004
Estadio FIGO	≤ a estadio FIGO IIB	151.223	1.000		
	> a estadio FIGO IIB	110.999	3.520	1.961 - 6.317	0.000
Tipo Histológico	Epidermoide	132.549	1.000		
	No epidermoide	125.519	1.039	0.54 - 1.999	0.908
Grado Histológico	Bien diferenciado	132.799	1.000		
	Moderadamente diferenciado	134.285	0.948	0.261 - 3.446	0.936
	Mal diferenciado	110.298	1.496	0.449 - 4.984	0.512
	Indeterminado	137.235	0.968	0.292 - 3.215	0.958
Escala ECOG (dicotomizado)	ECOG 0/ECOG 1	139.427	1.000		
	ECOG 2/ECOG 3	67.452	3.256	1.869 - 5.672	0.000
Tamaño tumoral mayor de 6cm	No	139.365	1.000		
	Sí	119.528	1.705	1.028 - 2.831	0.039
Extensión ganglionar por imagen	Sin extensión	142.729	1.000		
	Ganglios Pélvicos	107.677	1.900	1.063 - 3.397	0.030
	Ganglios Paraaórticos	111.060	2.216	1.152 - 4.266	0.017
Linfadenectomía	No	133.592	1.000		
	Sí	49.713	1.436	0.68 - 3.032	0.342
Ag-SCC pre-tratamiento PC mediana (4.9 ng/ml)	< PC mediana	141.100	1.000		
	> PC mediana	121.292	1.695	1.007 - 2.854	0.047
Ag-SCC post-tratamiento	Normal	136.322	1.000		
	Elevado	72.435	3.331	1.722 - 6.446	0.000
Respuesta Clínica a la RT-QT	Respuesta Completa	140.089	1.000		
	Respuesta incompleta	103.608	2.615		0.000
Presencia de Segundo Tumor primario	No	-	1.000		
	Sí	-	0.047	0.0 - 15.372	0.300
Grado de toxicidad por RT-QT(dicotomizado)	No toxicidad/Toxicidad no severa G1 – G2	133.204	1.000		
	Toxicidad Severa o Muerte G3 – G4 – G5	117.668	1.531	0.725 - 3.237	0.264

5.3.2. Supervivencia Libre de enfermedad

Con respecto a la asociación entre SLE y el lugar de origen, las pacientes de África y Asia tuvieron 2.1 veces el riesgo de cualquier tipo de fracaso frente a las pacientes de España (IC95 1.026 - 4.466, $p=0.042$), siendo aquél, el único grupo en presentar diferencia de riesgo significativa en comparación con el grupo de referencia. La edad también presentó asociación significativa con el cualquier tipo de fracaso, observándose que las pacientes mayores de 50 años tuvieron 38% menos de riesgo de cualquier tipo de fracaso en comparación con las pacientes menores de 50 años (IC95 0.419 - 0.942, $p=0.025$).

Las pacientes con estadio FIGO $>$ a IIB tuvieron 2.3 mayor riesgo de fracaso que las pacientes con estadio FIGO \leq a IIB, (IC95 1.514 – 3.556, $p < 0.01$). Por su parte, las pacientes con ECOG 2 - 3 tuvieron 2.9 veces el riesgo de cualquier tipo de fracaso frente a las pacientes con ECOG 0 - 1, (IC95 1.87 – 4.689, $p < 0.01$).

No se observó asociación estadísticamente significativa con respecto al tipo y grado histológico.

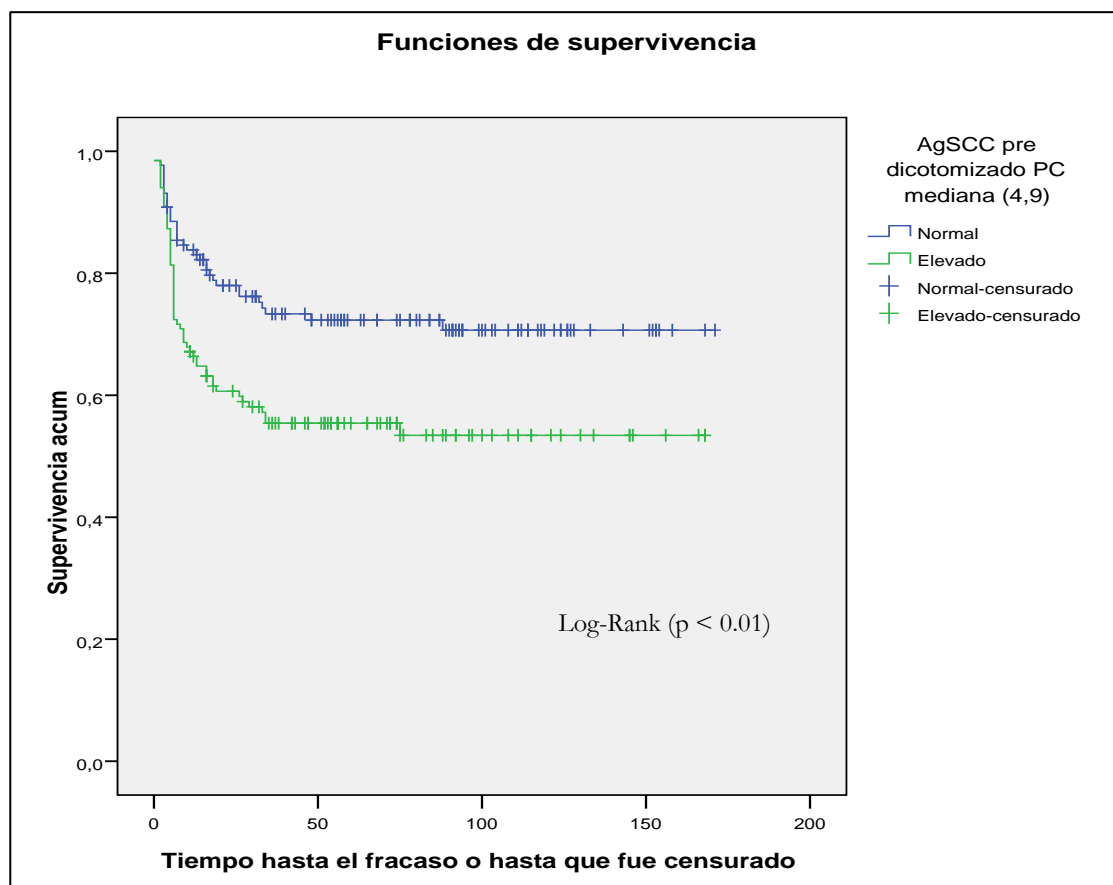
Las pacientes con tumores mayores de 6 cm tuvieron 74% más de riesgo de fracaso en relación con las pacientes con tumores menores de 6 cm, siendo esta diferencia significativa (IC95 1.162 - 2.61, $p < 0.01$).

Las pacientes con extensión ganglionar paraaórtica por imagen tuvieron 2 veces más riesgo de fracaso que las pacientes sin afectación ganglionar, en comparación con las pacientes sin evidencia de extensión ganglionar, (IC95 1.243 – 3.536, $p < 0.01$), mientras que las que presentaron extensión pélvica tuvieron 65% más riesgo de cualquier tipo de fracaso en comparación con el mismo grupo de referencia (IC95 1.038 – 2.645, $p=0.034$). La linfadenectomía no mostró asociación estadísticamente significativa con el evento estudiado.

Con respecto al Ag-SCC medido previo al tratamiento, en el análisis de supervivencia (Gráfico 7) se observó mayor tasa de cualquier tipo de fracaso en las pacientes con valores de Ag-SCC por encima de la mediana (44% frente a 26.7%), así como una media del tiempo de supervivencia menor para este mismo grupo de pacientes (95.5 meses frente a 125.8 meses) siendo esta diferencia significativa según el test de Log-Rank ($p < 0.01$). Por otra parte, se calcularon los valores de las medianas de supervivencia para las pacientes con valores por encima y por debajo de la mediana muestral en 186 y 342 meses, respectivamente. Por último, la tasa de

SLE a los 5 años para las pacientes con Ag-SCC pre-tratamiento normal fue de 72.3% y de 55.4% para las pacientes con Ag-SCC pre-tratamiento elevado.

Gráfico 7. Análisis K-M para SLE estratificado por Ag-SCC Pre-tratamiento

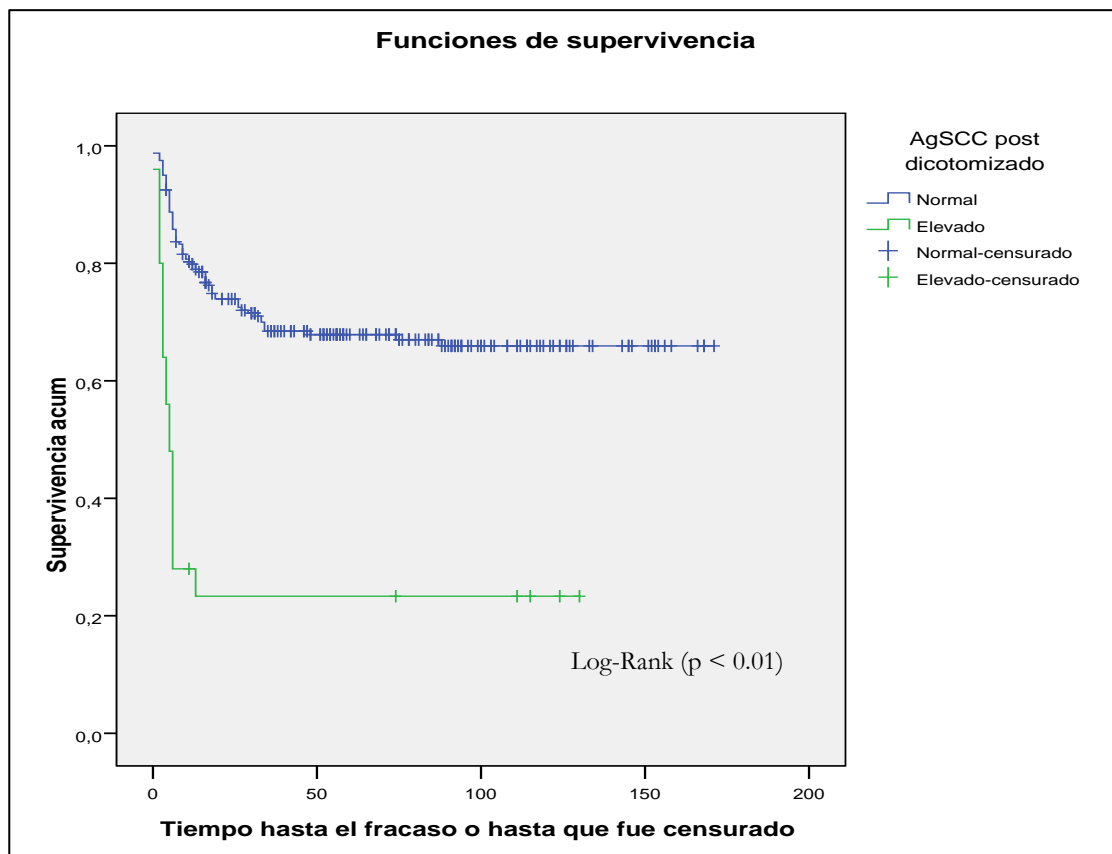


También observamos que las pacientes con valores de Ag-SCC pre-tratamiento por encima de la mediana (4.9 ng/ml) tuvieron 86% más riesgo de cualquier tipo de fracaso, en comparación con las pacientes que presentaron valores por debajo de la mediana en este marcador (IC95 1.228 - 2.838, $p < 0.01$).

Con respecto al Ag-SCC medido posterior al tratamiento, en el análisis de supervivencia (Gráfico 8) se observó mayor frecuencia de fracaso en las pacientes con valores de Ag-SCC por encima del punto de corte del laboratorio (76% frente a 31.2%), así como una media del tiempo de supervivencia menor para este mismo grupo de pacientes (33.7 meses frente a 118.3 meses) siendo esta diferencia significativa según el test de Log-Rank ($p < 0.01$). Por otra parte, se calcularon los valores de las medianas de supervivencia para las pacientes con valores por encima y por debajo del punto de corte del laboratorio en 62 y 284 meses, respectivamente. Por último, la tasa de SLE a los 5 años para las pacientes con Ag-SCC post-

tratamiento normal fue de 67.9% y de 23.3% para las pacientes con Ag-SCC post-tratamiento elevado.

Gráfico 8. Análisis K-M para SLE estratificado por Ag-SCC Post-tratamiento



Las pacientes con Ag-SCC post-tratamiento elevado tuvieron 4.5 veces el riesgo de cualquier tipo de fracaso, en comparación con las pacientes con Ag-SCC post-tratamiento normal (IC95 2.754 – 7.649, $p < 0.01$).

Las pacientes con respuesta clínica incompleta tuvieron 2.1 veces el riesgo de cualquier tipo de fracaso, frente a las pacientes con respuesta clínica completa (IC95 1.36 – 3.278, $p=0.001$).

Tabla 13. Análisis Univariado - Supervivencia Libre de Enfermedad

Variable	Categoría	Media de tiempo (meses) de sup.	Hazard Ratio Crudo	IC95%	P
Lugar de Origen	España	112.386	1.000		
	Resto de Europa	68.017	1.658	0.876 - 3.141	0.121
	Latinoamérica	118.409	0.580	0.289 - 1.165	0.126
	África y Asia	43.077	2.141	1.026 - 4.466	0.042
Edad	Menor de 50 años	96.448	1.000		
	50 ó más años	120.194	0.629	0.419 - 0.942	0.025
Estadio FIGO	≤ a estadio FIGO IIB	128.891	1.000		
	> a estadio FIGO IIB	91.940	2.320	1.514 - 3.556	0.000
Tipo Histológico	Epidermoide	110.383	1.000		
	No epidermoide	109.676	0.861	0.496 - 1.496	0.596
Grado Histológico	Bien diferenciado	120.331	1.000		
	Moderadamente diferenciado	115.284	1.173	0.392 - 3.508	0.776
	Mal diferenciado	87.241	1.859	0.662 - 5.225	0.240
	Indeterminado	118.221	1.178	0.421 - 3.302	0.755
Escala ECOG (dicotomizado)	ECOG 0/ECOG 1	119.740	1.000		
	ECOG 2/ECOG 3	48.368	2.961	1.87 - 4.689	0.000
Tamaño tumoral mayor de 6cm	No	120.915	1.000		
	Sí	95.483	1.741	1.162 - 2.61	0.007
Extensión ganglionar por imagen	Sin extensión	123.316	1.000		
	Ganglios Pélvicos	89.846	1.657	1.038 - 2.645	0.034
	Ganglios Paraaórticos	86.823	2.096	1.243 - 3.536	0.006
Linfadenectomía	No	112.806	1.000		
	Sí	41.669	1.347	0.716 - 2.537	0.356
Ag-SCC pre-tratamiento PC mediana (4.9 ng/ml)	< PC mediana	125.871	1.000		
	> PC mediana	95.512	1.867	1.228 - 2.838	0.004
Ag-SCC post-tratamiento	Normal	118.346	1.000		
	Elevado	33.660	4.590	2.754 - 7.649	0.000
Respuesta Clínica a la RT-QT	Respuesta Completa	118.440	1.000		
	Respuesta incompleta	87.153	2.102	1.36 - 3.248	0.001
Presencia de Segundo Tumor primario	No	110.012	1.000		
	Sí	150.400	0.245	0.034 - 1.758	0.162
Grado de toxicidad por RT-QT (dicotomizado)	No toxicidad/Toxicidad no severa	111.351	1.000		
	Toxicidad Severa o Muerte	102.915	1.142	0.592 - 2.204	0.692

5.3.3. Supervivencia causa específica

Con respecto al lugar de origen, las pacientes de África y Asia presentaron 2.5 veces el riesgo de muerte por cáncer de cérvix, frente a las pacientes de España, (IC95 1.19 – 5.269, $p=0.016$), mientras que las pacientes de Latinoamérica tuvieron 63% menos de riesgo de morir a causa del tumor de cérvix en comparación con las pacientes de España, (IC95 0.151 – 0.945, $p=0.037$). Las pacientes del resto de Europa no presentaron diferencias de riesgo estadísticamente significativas al compararse con el mismo grupo de referencia, (IC 0.762 – 3.12, $p=0.229$).

Se observó que las pacientes mayores de 50 años tuvieron 31% menor riesgo de morir a causa del cáncer de cérvix, frente a las pacientes menores de 50 años, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (IC95 0.445 – 1.091, $p=0.115$).

Las pacientes con estadio FIGO > a IIB tuvieron 2.7 veces mayor riesgo de muerte por cáncer de cérvix que las pacientes con FIGO \leq IIB (IC95 1.694 – 4.557, $p < 0.01$). Mientras tanto, las pacientes con ECOG 2-3 tuvieron 3.1 veces mayor riesgo de muerte por cáncer de cérvix que las pacientes ECOG 0-1, (IC95 1.88 – 5.165, $p < 0.01$).

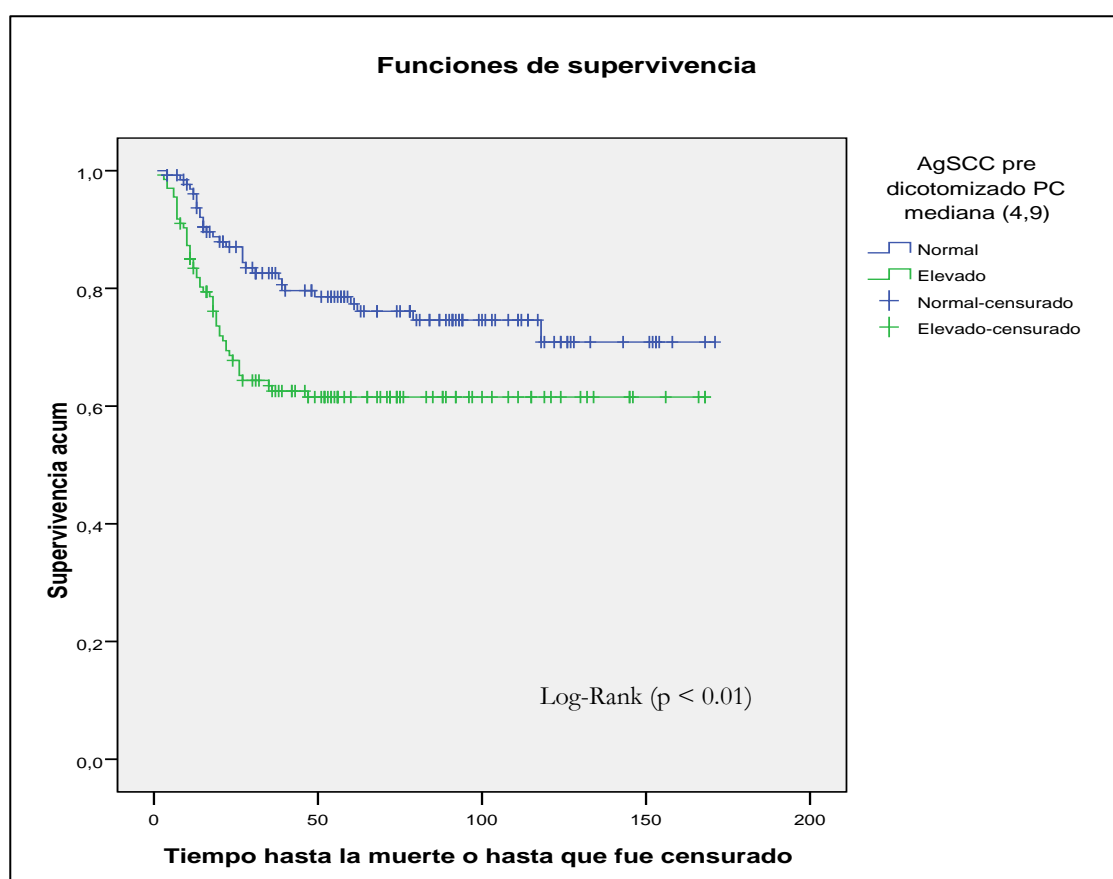
No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia causa específica entre las pacientes con tumores no epidermoides, comparando con las pacientes con tumores epidermoides, (IC95 0.395 – 1.418, $p=0.375$). Así como entre las pacientes con tumores > de 6 cm frente a las pacientes con tumores menores de 6 cm (IC95 0.96 – 2.34, $p=0.074$).

Las pacientes con evidencia de extensión ganglionar paraaórtica por imagen tuvieron 2.1 veces mayor riesgo de muerte por cáncer de cérvix que las pacientes sin evidencia de infiltración ganglionar (IC95 1.22 – 3.634, $p=0.007$), sin embargo no hubo diferencias entre las pacientes con infiltración ganglionar pélvica frente a las pacientes sin infiltración ganglionar (HR 1.24 IC95 0.714 – 2.15, $p=0.443$).

Con respecto al Ag-SCC medido previo al tratamiento, en el análisis de supervivencia (Gráfico 9) se observó mayor frecuencia de casos de muerte por cáncer de cérvix en las pacientes con valores de Ag-SCC por encima de la mediana (35.8% frente a 22.1%), así como una media del tiempo de supervivencia menor para este mismo grupo de pacientes (109.6 meses frente a 133 meses) siendo esta

diferencia significativa según el test de Log-Rank ($p < 0.01$). Por otra parte, se calcularon los valores de las medianas de supervivencia para las pacientes con valores por encima y por debajo de la mediana muestral en 240 y 345 meses, respectivamente. Por último, la tasa de SCE a los 5 años para las pacientes con Ag-SCC pre-tratamiento normal fue de 77.4% y de 61.5% para las pacientes con Ag-SCC pre-tratamiento elevado, sin diferencias significativas.

Gráfico 9. Análisis K-M para SCE estratificado por Ag-SCC Pre-tratamiento

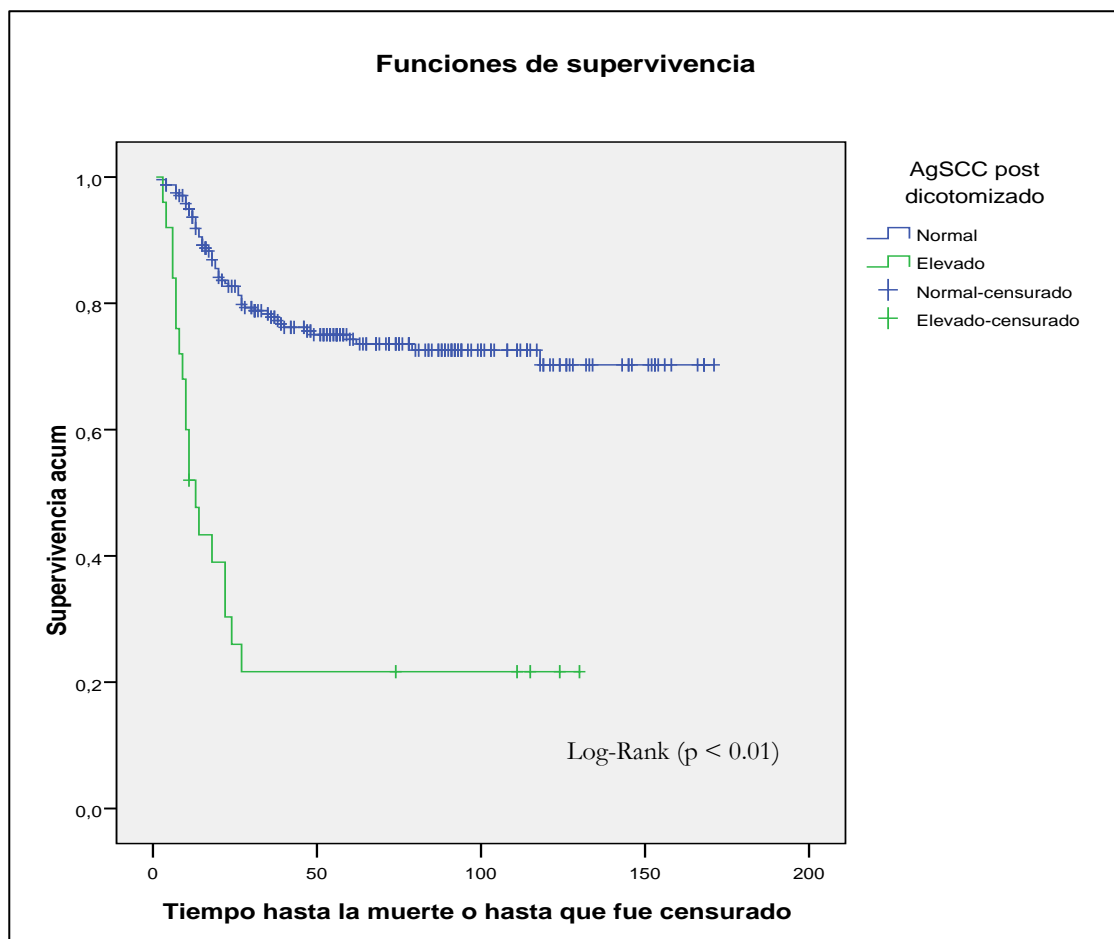


Las pacientes con valores de Ag-SCC pre-tratamiento por encima de la mediana (4.9 ng/ml) tuvieron 90% más riesgo de morir por cáncer de cérvix, que las pacientes con valores por debajo de la mediana (IC95 1.198 – 3.015, $p < 0.01$).

En el caso del Ag-SCC post-tratamiento, el 76% de las pacientes con un Ag-SCC post-tratamiento elevado murieron por enfermedad tumoral, mientras que sólo el 24.2% de las pacientes con Ag-SCC normal post-tratamiento murieron por cáncer, $p < 0.01$ (Gráfico 10). La media del tiempo de supervivencia fue menor para las pacientes con Ag-SCC post-tratamiento elevados (37.9 meses frente a 129.6 meses) siendo esta diferencia significativa según el test de Log-Rank ($p < 0.01$). Por otra

parte, se calcularon los valores de las medianas de supervivencia para las pacientes con valores por encima y por debajo del punto de corte del laboratorio en 59 y 335 meses, respectivamente. Por último, la tasa de SCE a los 5 años para las pacientes con Ag-SCC post-tratamiento normal fue de 74.3% y de 21.7% para las pacientes con Ag-SCC post-tratamiento elevado.

Gráfico 10. Análisis K-M para SCE estratificado por Ag-SCC Post-tratamiento



Las pacientes con valores de Ag-SCC post-tratamiento elevado tuvieron 5.7 veces el riesgo de morir a causa del tumor de cérvix, en comparación con las pacientes que presentaron valores normales (IC95 3.419 – 9.745, $p < 0.01$).

Las pacientes con respuesta clínica incompleta a la RT-QT presentaron 2.3 veces el riesgo de morir a causa de su tumor en comparación con las pacientes con respuesta clínica completa (IC95 1.473 – 3.802, $p < 0.01$).

Tabla 14. Análisis Univariado - Supervivencia Causa Especifica

Variable	Categoría	Media de tiempo (meses) de sup.	Hazard Ratio Crudo	IC95%	P
Lugar de Origen	España	121.308	1.000		
	Resto de Europa	80.260	1.541	0.762 - 3.12	0.229
	Latinoamérica	133.300	0.378	0.151 - 0.945	0.037
	África y Asia	47.250	2.504	1.19 - 5.269	0.016
Edad	Menor de 50 años	110.600	1.000		
	50 ó más años	127.629	0.697	0.445 - 1.091	0.115
FIGO	≤ a estadio FIGO IIB	141.966	1.000		
	> a estadio FIGO IIB	101.770	2.779	1.694 - 4.557	0.000
Tipo Histológico	Epidermoide	120.501	1.000		
	No epidermoide	120.259	0.749	0.395 - 1.418	0.375
Grado Histológico	Bien diferenciado	120.967	1.000		
	Moderadamente diferenciado	122.213	1.070	0.352 - 3.25	0.905
	Mal diferenciado	103.741	1.365	0.477 - 3.902	0.562
	Indeterminado	126.612	1.004	0.355 - 2.841	0.994
Escala ECOG (dicotomizado)	ECOG 0/ECOG 1	128.895	1.000		
	ECOG 2/ECOG 3	62.577	3.123	1.888 - 5.165	0.000
Tamaño tumoral mayor de 6cm	No	127.584	1.000		
	Sí	111.223	1.502	0.961 - 2.349	0.074
Extensión ganglionar por imagen	Sin extensión	129.504	1.000		
	Ganglios Pélvicos	112.965	1.242	0.714 - 2.159	0.443
	Ganglios Paraaórticos	90.344	2.112	1.227 - 3.634	0.007
Linfadenectomía	No	122.932	1.000		
	Sí	47.202	1.410	0.674 - 2.947	0.362
Ag-SCC pre-tratamiento PC mediana (4.9 ng/ml)	< PC mediana	133.007	1.000		
	> PC mediana	109.590	1.900	1.198 - 3.015	0.006
Ag-SCC post-tratamiento	Normal	129.560	1.000		
	Elevado	37.913	5.772	3.419 - 9.745	0.000
Respuesta Clínica a la RT-QT	Respuesta Completa	128.952	1.000		
	Respuesta incompleta	94.917	2.366	1.473 - 3.802	0.000
Presencia de Segundo Tumor primario	No	121.058	1.000		
	Sí	150.000	0.303	0.042 - 2.177	0.235
Grado de toxicidad por RT-QT (dicotomizado)	No toxicidad/Toxicidad no severa	121.664	1.000		
	Toxicidad Severa o Muerte	118.692	0.988	0.474 - 2.06	0.975

5.4. Resultados del Análisis Multivariante de Supervivencia

5.4.1. Ag-SCC Pre-tratamiento punto de corte mediana (4.9 ng/ml)

- Supervivencia Libre de fracaso local

En el modelo multivariado seleccionado para evaluar el poder predictivo frente a la supervivencia libre de fracaso local, las siguientes variables fueron incluidas, además del marcador estudiado: edad, estadio FIGO y escala ECOG.

Con respecto a la edad, las pacientes mayores de 50 años mostraron 50% menor riesgo de fracaso local en cualquier momento e independientemente de las otras variables incluidas (IC95: 0.302 – 0.839, $p < 0.01$). Por otra parte, las pacientes con estadio FIGO $> a$ IIB tuvieron 2.7 veces el riesgo de fracaso local en cualquier momento y ajustado por las otras variables, en comparación con las pacientes estadio FIGO $\leq a$ IIB, (IC95: 1.48 – 5.06, $p < 0.01$). Las pacientes con ECOG 2-3 tuvieron 2.14 veces mayor riesgo de recaída local en cualquier momento y ajustado por las otras variables, en comparación con las pacientes con ECOG 0-1, (IC95: 1.209 – 3.82, $p < 0.01$).

Las pacientes con Ag-SCC pre-tratamiento PC mediana (4.9 ng/ml) tuvieron 25% más riesgo de fracaso local en cualquier momento y ajustado por las otras variables, en comparación con las pacientes con Ag-SCC pre-tratamiento normal, sin embargo esta diferencia de riesgo no fue significativa (IC95: 0.73 – 2.15, $p=0.4$).

Tabla 15. Regresión de Cox Multivariada para Supervivencia Libre de Recaída Local - Ag-SCC Pre-tratamiento PC mediana (4.9 ng/ml)

Variable	Categoría	Hazard Ratio Ajustado	IC95%	P
Edad	Menor de 50 años	1.000		
	50 ó más años	0.503	0.302 - 0.839	0.008
Estadio FIGO	$\leq a$ estadio FIGO IIB	1.000		
	$> a$ estadio FIGO IIB	2.742	1.486 - 5.06	0.001
Escala ECOG	ECOG 0/ECOG 1	1.000		
	ECOG 2/ECOG 3	2.149	1.209 - 3.821	0.009
Ag-SCC pre-tratamiento	$< PC$ mediana	1.000		
	$> PC$ mediana	1.256	0.734 - 2.15	0.406

- Supervivencia Libre de Enfermedad

Las variables incluidas en el modelo final, además del marcador de estudio fueron la edad, el estadio FIGO y el escala ECOG.

Las pacientes mayores de 50 años tuvieron 34% menos riesgo de cualquier tipo de fracaso en cualquier momento y ajustado por las otras variables, en comparación con las pacientes menores de 50 años, aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa (IC95: 0.44 – 1.00, $p=0.051$). Las pacientes con FIGO>IIB tuvieron un riesgo de fracaso 74% mayor que las pacientes \leq a IIB, (IC95: 1.12 – 2.74, $p=0.016$). Las pacientes con ECOG 2-3 tuvieron 2.6 veces el riesgo de cualquier tipo de fracaso en cualquier momento y ajustado por otras variables, en comparación con las pacientes con ECOG 0-1 ECOG 0-1, (IC95: 1.33 – 3.49, $p < 0.01$).

Se observó que las pacientes con Ag-SCC pre-tratamiento elevado por encima del PC mediana (4.9 ng/ml) tuvieron 53% más riesgo de cualquier tipo de fracaso en cualquier momento y ajustado por otras variables, frente a las pacientes con valores normales, la asociación observada no fue estadísticamente significativa (IC95: 0.99 – 2.36, $p=0.054$), sin embargo, existió una clara tendencia a la significación.

Tabla 16. Regresión de Cox Multivariado para Supervivencia Libre de Enfermedad - Ag-SCC Pre-tratamiento PC mediana (4.9 ng/ml)

Variable	Categoría	Hazard Ratio Ajustado	IC95%	P
Edad	Menor de 50 años	1.000		
	50 ó más años	0.667	0.444 - 1.001	0.051
Estadio FIGO	\leq a estadio FIGO IIB	1.000		
	> a estadio FIGO IIB	1.748	1.112 - 2.748	0.016
Escala ECOG	ECOG 0/ECOG 1	1.000		
	ECOG 2/ECOG 3	2.162	1.337 - 3.495	0.002
Ag-SCC pre-tratamiento	< PC mediana	1.000		
	> PC mediana	1.532	0.993 - 2.361	0.054

- Supervivencia Causa Específica

En el caso de este evento, las variables que fueron incluidas en el modelo además del marcador fueron el lugar de origen, el estadio FIGO, el escala ECOG.

Con respecto al lugar de origen, se pudo observar que las pacientes de Latinoamérica tuvieron 67% menor riesgo de morir a causa del tumor de cérvix en cualquier momento y ajustado por otras variables en comparación con las pacientes de España (IC95: 0.134 – 0.83, $p=0.019$). Los otros grupos de esta variable no presentaron diferencia de riesgo del evento significativas al compararse con el mismo grupo de referencia. Por otro lado, se observó que las pacientes con estadio FIGO > a IIB tuvieron el doble de riesgo de morir a causa de cáncer cérvix en cualquier momento y ajustado por otras variables, en comparación con las pacientes con estadio FIGO \leq a IIB (IC95: 1.231 – 3.573, $p < 0.01$). Las pacientes con ECOG 2-3 tuvieron 2.1 mayor riesgo de muerte por cáncer de cérvix en cualquier momento y ajustado por otras variables en comparación con las pacientes con ECOG 0-1 (IC95 1.22-3.657, $p=0.008$).

Las pacientes con valores de Ag-SCC pre-tratamiento por encima de la mediana (4.9 ng/ml) tuvieron 50% más riesgo de morir debido al tumor de cérvix en cualquier momento y ajustado por otras variables, en comparación con las pacientes que presentaron valores de Ag-SCC pre-tratamiento por debajo del mismo valor. En el caso de este evento, la asociación tampoco presentó significación estadística, aunque sí una tendencia (IC95: 0.933 – 2.43, $p=0.09$).

Tabla 17. Regresión de Cox Multivariado para la Supervivencia Causa Específica - Ag-SCC Pre-tratamiento PC median (4.9 ng/ml)

Variable	Categoría	Hazard Ratio Ajustado	IC95%	P
Lugar de Origen	España	1.000		
	Resto de Europa	1.112	0.539 - 2.292	0.774
	Latinoamérica	0.334	0.134 - 0.837	0.019
	África y Asia	1.581	0.734 - 3.405	0.242
Estadio FIGO	< ó = a estadio FIGO IIB	1.000		
	> a estadio FIGO IIB	2.097	1.231 - 3.573	0.006
Escala ECOG	ECOG 0/ECOG 1	1.000		
	ECOG 2/ECOG 3	2.112	1.22 - 3.657	0.008
Ag-SCC pre-tratamiento	< PC mediana	1.000		
	> PC mediana	1.505	0.933 - 2.43	0.094

5.4.2. Ag-SCC Post-tratamiento RT-QT

- Supervivencia Libre de fracaso local

Además del marcador estudiado, la edad, el estadio FIGO y la respuesta clínica al tratamiento se incluyeron en el modelo final para predecir este evento.

En el caso de la edad, las pacientes mayores de 50 años presentaron 53% menos riesgo de fracaso local en cualquier momento y ajustado por otras variables, en comparación con las pacientes menores de 50 años, (IC95: 0.28 – 0.79, $p < 0.01$). Las pacientes con estadio FIGO $>$ a IIB tuvieron 2.8 veces el riesgo de fracaso local en cualquier momento y ajustado por otras variables, frente a las pacientes con estadio FIGO \leq a IIB, (IC95: 1.59 – 5.19, $p < 0.01$).

Con respecto al Ag-SCC post-tratamiento, las pacientes que presentaron valores elevados tuvieron 2.6 veces el riesgo de fracaso local en cualquier momento y ajustado por otras variables en comparación con las pacientes que presentaron valores normales (IC95: 1.37 – 5.25, $p < 0.01$).

Las pacientes con respuesta clínica incompleta tuvieron 2.1 veces el riesgo de fracaso local en cualquier momento y ajustado por otras variables, frente a las pacientes con respuesta clínica completa, (IC95: 1.26 – 3.61, $p < 0.01$).

Tabla 18. Regresión de Cox Multivariado para Supervivencia Libre de Recaída Local - Ag-SCC Post-tratamiento

Variable	Categoría	Hazard Ratio Ajustado	IC95%	P
Edad	Menor de 50 años	1.000		
	50 ó más años	0.478	0.286 - 0.797	0.005
Estadio FIGO	\leq a estadio FIGO IIB	1.000		
	$>$ a estadio FIGO IIB	2.874	1.591 - 5.191	0.000
Ag-SCC post-tratamiento	Normal	1.000		
	Elevado	2.691	1.377 - 5.258	0.004
Respuesta Clínica a la RT-QT	Respuesta Completa	1.000		
	Respuesta incompleta	2.134	1.261 - 3.61	0.005

- Supervivencia Libre de Enfermedad

Las variables incluidas en el modelo, para este evento, además del marcador estudiado fueron la edad, la extensión ganglionar evaluada por imagen, el estadio FIGO, y la respuesta al tratamiento.

En cuanto a la edad, las pacientes mayores de 50 años tuvieron 38% menos riesgo de cualquier tipo de fracaso en cualquier momento y ajustado por las otras

variables, en comparación con las pacientes menores de 50 años (IC95: 0.41 – 0.94, $p=0.026$).

Las pacientes con evidencia de extensión ganglionar paraaórtica por imagen presentaron 2 veces mayor riesgo de fracaso ajustado por las otras variables, frente a las pacientes sin evidencia de extensión ganglionar por imagen, (IC95: 1.17 – 3.42, $p=0.011$), mientras que las pacientes con extensión ganglionar pélvica, no mostraron diferencia de riesgo significativa con el mismo grupo de referencia. Las pacientes con estadio FIGO > a IIB tuvieron 64% más riesgo de cualquier tipo de fracaso en cualquier momento y ajustado por otras variables, frente a las pacientes con estadio FIGO \leq a IIB, (IC95: 1.054 – 2.56, $p=0.028$). Las pacientes con valores elevados de Ag-SCC post-tratamiento tuvieron 4.4 veces el riesgo de tener cualquier tipo de fracaso en cualquier momento y ajustado por las otras variables, en comparación con las pacientes que presentaron valores de Ag-SCC post-tratamiento normales (IC95: 2.59 – 7.55, $p < 0.01$). Por último, se observó un riesgo de tener cualquier tipo de fracaso en las pacientes con respuesta clínica incompleta de 1.78 veces en comparación con las pacientes con respuesta clínica completa, en cualquier momento y ajustado por las otras variables, (IC95 1.13 – 2.82, $p=0.012$).

Tabla 19. Regresión de Cox Multivariado para Supervivencia Libre de Enfermedad - Ag-SCC Post-tratamiento

Variable	Categoría	Hazard Ratio Ajustado	IC95%	P
Edad	Menor de 50 años	1.000		
	50 ó más años	0.625	0.414 - 0.946	0.026
Extensión ganglionar por imagen	Sin extensión	1.000		
	Ganglios Pélvicos	1.368	0.835 - 2.242	0.214
	Ganglios Paraaórticos	2.005	1.175 - 3.422	0.011
Estadio FIGO	\leq a estadio FIGO IIB	1.000		
	> a estadio FIGO IIB	1.644	1.054 - 2.564	0.028
Ag-SCC post-tratamiento	Normal	1.000		
	Elevado	4.426	2.593 - 7.554	0.000
Respuesta Clínica a la RT -QT	Respuesta Completa	1.000		
	Respuesta incompleta	1.788	1.134 - 2.82	0.012

- Supervivencia Causa Específica

En el caso de la supervivencia al tumor de cérvix, las variables que ingresaron al modelo final además del marcador estudiado fueron el estadio FIGO y la respuesta clínica al tratamiento.

Con respecto al estadio FIGO, las pacientes con estadio FIGO > a IIB presentaron el doble de riesgo de morir debido al tumor de cérvix en cualquier momento y ajustado por las otras variables, en comparación con las paciente con estadio FIGO ≤ a IIB (IC95: 1.21 – 3.38, $p < 0.01$). Además, se observó que las pacientes con Ag-SCC post-tratamiento RT-QT elevado tuvieron 4.76 veces mayor riesgo de morir debido al tumor de cérvix en cualquier momento y ajustado por las otras variables, en comparación con las pacientes con valores normales de Ag-SCC post-tratamiento (IC95: 2.78 – 8.14, $p < 0.01$). Las pacientes con respuesta clínica incompleta al tratamiento RT-QT tuvieron el doble de riesgo de morir por cáncer de cérvix en cualquier momento y ajustado por otras variables, frente a las pacientes que tuvieron respuesta clínica completa, (IC95 1.23 – 3.25, $p < 0.01$).

Tabla 20. Regresión de Cox Multivariado para la Supervivencia Causa Específica – Ag-SCC Post-tratamiento

Variable	Categoría	Hazard Ratio Ajustado	IC95%	P
Estadio FIGO	< ó = a estadio FIGO IIB	1.000		
	> a estadio FIGO IIB	2.025	1.212 - 3.385	0.007
Ag-SCC post-tratamiento	Normal	1.000		
	Elevado	4.761	2.783 - 8.145	0.000
Respuesta Clínica a la RT-QT	Respuesta Completa	1.000		
	Respuesta incompleta	2.006	1.237 - 3.252	0.005

5.4.3. Análisis de Interacción entre el Ag-SCC Post-tratamiento y la respuesta clínica al tratamiento RT-QT

Al evaluar el efecto modificador de la respuesta clínica a la asociación entre el Ag-SCC post-tratamiento y los tres eventos estudiados, ninguno de los tres modelos presentó el término de interacción con significación estadística (SLRL: $p=0.331$, SLE: $p=0.304$, SCE: $p=0.123$).

6. Discusión

Nuestro estudio tuvo como objetivo principal determinar el impacto pronóstico del valor del Ag-SCC medido al diagnóstico y también posterior al tratamiento con radioterapia y quimioterapia concurrente, en la supervivencia por causa específica, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de fracaso local de las pacientes con cáncer de cérvix.

La relevancia clínica del Ag-SCC en la supervivencia de las pacientes con cáncer de cérvix, sigue siendo objeto de debate. Algunos autores informaron que no tiene valor pronóstico, algunos otros encontraron que está relacionado con la supervivencia en el análisis univariado, y algunos otros detectan que es un factor pronóstico independiente de la supervivencia. En nuestro estudio se observó que la elevación de los niveles Ag-SCC post-tratamiento por encima del punto de corte del laboratorio en las pacientes con cáncer de cérvix tratadas con RT-QT, es un factor pronóstico independiente que impacta negativamente la supervivencia causa específica, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de fracaso local.

Con respecto a la elevación del Ag-SCC pre-tratamiento (con punto de corte en la mediana de nuestra muestra: 4.9 ng/ml), no se observó que la elevación del Ag-SCC pre-tratamiento impactó negativamente en la supervivencia causa específica, supervivencia libre de enfermedad, ni en la supervivencia libre de fracaso local al compararlo con otras variables pronósticas en el análisis multivariado. Sin embargo, vale la pena mencionar que en el análisis multivariado de la SLE y la SCE, las pacientes con valores elevados presentaron hasta 50% más de riesgo de presentar el evento con tendencia a la significación estadística ($p=0.054$ y 0.094 respectivamente), por lo que no debemos pasar por alto estos hallazgos sobre todo porque en el análisis multivariante el valor mediano de SCC se ha comparado con factores pronóstico de gran impacto en la evolución de las pacientes como la escala ECOG, infiltración ganglionar y el estadio FIGO.

Varios estudios han determinado que la tasa de SG a 5 años en el estadio Ia es cerca del 100% en mujeres con cáncer de cérvix que reciben tratamiento, cayendo al 70-85% en los estadios FIGO Ib1 y IIa. Con respecto a tasa de SLE a 5 años, se reportan porcentajes entre el 50%-70% para los estadios FIGO IB2 y IIB, del 30%-50% para los estadios FIGO III y del 15% para los estadios FIGO IV (1,9,12). Otros autores como Ogino (100) han reportado datos con mayores porcentajes de supervivencia en pacientes con cáncer de cérvix en estadios IIB-IVA tratadas con radioterapia, tasa de

SG y de SLE a los 5 años del 61.3% y del 65.7%, respectivamente. Las tasas de supervivencia en nuestra cohorte muestran similitud con las tasa de supervivencia reportadas en la literatura, tasa de SG, SCE, SLE y SLFL a los 5 años fue de 68.1%, 69.3%, 63.7% y 76%, respectivamente.

6.1. Correlación de los niveles de Ag-SCC pre-tratamiento con los factores pronósticos ya establecidos por la evidencia como: edad, escala ECOG, FIGO, tamaño tumoral, tipo histológico, grado histológico, presencia de ganglios por imagen.

Según la literatura científica los niveles plasmáticos del Ag-SCC pre-tratamiento se encuentran elevados entre el 28 y 88% de las pacientes con cáncer de cérvix (94,103,125,152,154), en nuestro estudio corroboramos estas cifras hallando que el 67.17% de nuestras pacientes tuvieron niveles pre-tratamiento elevados de Ag-SCC.

Así mismo, pudimos confirmar nuestros resultados con los publicados en diversos estudios (92,94,95,97,102,103,115,125,127,128,130), respecto a la relación que existe entre el aumento del Ag-SCC pre-tratamiento y otros factores pronósticos como el estadio FIGO. El 62.12% de las pacientes de nuestra muestra con estadio FIGO > a IIB tuvieron el Ag-SCC elevado frente a 39.1% de las pacientes con estadio FIGO ≤ a IIB ($p < 0.01$).

Determinamos que hay una relación entre el tamaño tumoral y los niveles de Ag-SCC pre-tratamiento, debido a la asociación entre tamaño tumoral y valor del Ag-SCC; las pacientes con tumores > de 6 cm tuvieron un Ag-SCC elevado en el 64,81% de los casos mientras que las pacientes con tumores ≤ a 6 cm sólo en el 40.76%, ($p < 0.01$). Un importante número de autores respaldan nuestros hallazgos, confirmando estadísticamente esta asociación (92,94,96,97,102,109,115,119,125,127,128,150,154).

Relativo a la relación de los niveles de Ag-SCC pre-tratamiento con el estatus de la extensión ganglionar, en nuestra cohorte observamos que el porcentaje de pacientes con Ag-SCC elevado fue gradualmente mayor en las pacientes sin extensión ganglionar por imagen, extensión ganglionar pélvica y extensión ganglionar paraaórtica, presentando frecuencias de 43%, 54.8% y 69.8%, respectivamente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.006$). Estos resultados son congruentes con otros trabajos (92,94–97,102,113,115,116,119,125,127,128,130). Por ejemplo, en el estudio retrospectivo de Hong (95), en 401 pacientes con cáncer cérvix de tipo

epidermoide tratadas con RT, los niveles de Ag-SCC pre-tratamiento > 10 ng/ml se asociaron con ganglios linfáticos aumentados en la TAC. También el estudio de Takeshima (96), análisis retrospectivo en pacientes en estadio Ib sometidas a histerectomía radical, evidenció que valores de Ag-SCC pre-tratamiento > 4 ng/ml, aumentó el riesgo de afectación ganglionar por 8,4 veces en comparación con los valores más bajos de antígeno, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En el estudio de Pan et al. (113) donde el objetivo fue investigar el significado pronóstico del SUVmax en el PET/CT y el Ag-SCC pre-tratamiento en pacientes con cáncer epidermoide de cérvix, encontraron que los niveles de Ag-SCC tuvieron una asociación significativa con el estatus de la extensión ganglionar metastásica ($p = 0.037$).

En nuestro análisis encontramos que el 59.1% de las pacientes con tumores de tipo epidermoide tuvieron el Ag-SCC pre-tratamiento elevado comparado con el 10.64% de las pacientes con tumores de tipo no epidermoides ($p < 0.01$), estos resultados se corresponden con los resultados publicados por otros autores como Bolger (97), quien encontró que la mediana de los niveles de Ag-SCC pre-tratamiento fue estadísticamente más alta en las pacientes con tumores cervicales de tipo epidermoide en comparación con las pacientes con adenocarcinomas (1,0 y 0,6, respectivamente, $p < 0,001$). Otros estudios como el de Scambia (94), aunque no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los tipos histológicos y los niveles de Ag-SCC pre-tratamiento, describen que fue más frecuente la expresión del Ag-SCC en los tumores de tipo epidermoide que en los adenocarcinomas.

Con respecto a la edad y el grado histológico, nuestros resultados no revelaron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de Ag-SCC pre-tratamiento y las categorías de estas variables ($p=0.87$ y $p=0.56$, respectivamente). De forma similar, el estudio de Hong et al. (95) mostró similares resultados, no hallando diferencias estadísticamente significativa entre los niveles de Ag-SCC pre-tratamiento y la edad $p=0.97$, ni tampoco con el grado histológico ($p=0.53$). Igualmente, los recientes resultados del estudio de Jing et al. (118) y Wei et al. (187) 2014, son acordes a nuestros hallazgos. Sin embargo, en el estudio de Micke et al (103), reportan que el 82% de los tumores grado 3 (mal diferenciados) se asociaron con niveles elevados de Ag-SCC en contraste con 60% en tumores grado 2 (moderadamente diferenciados), ésta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.03$).

En el caso del escala ECOG, 47.3% de las pacientes con ECOG 0 - 1, y 69.2% de las pacientes con ECOG 2 - 3 tuvieron el Ag-SCC elevado; siendo esta diferencia

significativa ($p=0.012$). No hay datos publicados que comparen los niveles de Ag-SCC con el índice de ECOG, con los cuales podamos comparar nuestros resultados.

6.2. SLFL, SLE y SCE y la relación con los niveles de Ag-SCC Pre-tratamiento

Con respecto a la relación entre la supervivencia y los niveles de Ag-SCC, nosotros observamos una diferencia estadísticamente significativa en el análisis univariante tanto en la SLFL, SLE y la SCE entre las pacientes con niveles de Ag-SCC pre-tratamiento por debajo del punto de corte mediana (4.9 ng/ml) frente a las pacientes con niveles elevados.

A diferencia de nuestros resultados Huang (124) reportó que la tasa de SLFL a los 5 años no tuvo una diferencia estadísticamente significativa, entre las pacientes con niveles de Ag-SCC pre-tratamiento < 2 ng/ml, 2-40 ng/ml y $>$ o iguales a 40 ng/ml. Sin embargo, en éste estudio la tasa de SLE y SG si mostró tener diferencias estadísticamente significativas al igual que en nuestro estudio.

En el análisis de la SLE se observó mayor frecuencia de casos de recurrencia general en las pacientes con valores de Ag-SCC por encima de la mediana (44% frente a 26.7%), así como una media del tiempo de supervivencia menor para este mismo grupo de pacientes (95.5 meses frente a 125.8 meses) ($p < 0.01$). La tasa de SLE a los 5 años para las pacientes con Ag-SCC pre-tratamiento normal fue de 72.3% y de 55.4% para las pacientes con Ag-SCC pre-tratamiento elevado. Resultados similares a los encontrados por nosotros los reportan autores como Ogino (100), en su estudio de pacientes con cáncer de cérvix tratadas con RT-QT, la tasa de SLE a 5 años fue menor para las pacientes con valores de Ag-SCC pre-tratamiento menor a 2 ng/ml que para las pacientes con Ag-SCC mayor o igual de 2 ng/ml (60% vs. 83.3% respectivamente ; $p= 0.001$). Comparado con el estudio de Hong en pacientes con cáncer de cérvix tratadas con RT que también encontró diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes con niveles normales y elevados de Ag-SCC pre-tratamiento; la tasa de SLE a los 5 años para las pacientes con niveles de Ag-SCC normales fue de 88%, frente a 17% para las pacientes con niveles elevados, $p=0.001$. En el estudio de Molina (102), realizado en España, donde se incluyeron 119 pacientes con cáncer de cérvix en diferentes estadios de la enfermedad, las pacientes en estadios IIIa –IV recibieron QT basada en cisplatino de manera concomitante con la RT, la SLE fue mayor para las pacientes con cifras de Ag-SCC pre-tratamiento menores a 2 ng/ml en comparación

con las pacientes con niveles por encima de este punto de corte, $p=0.015$, sin embargo, en términos de la SG, la diferencia entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa.

En el estudio de Jeong (107) Se encontraron diferencias en las tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global entre las pacientes con y sin elevación de los niveles del Ag-SCC pre-tratamiento, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. La SLE para las pacientes con niveles de Ag-SCC menor de (1.5 ng/ml) fue 82.3% vs. 77.9% para las pacientes con niveles de Ag-SCC mayor del punto de corte ($p=0.222$), y la SG fue de 88.5% para las pacientes con Ag-SCC < del punto de corte y de 82.4% para las pacientes con Ag-SCC mayor del punto de corte, ($p = 0,128$).

Con respecto a los hallazgos observados para la asociación del Ag-SCC pre-tratamiento y la SCE, la misma diferencia a favor de las pacientes con valores normales de Ag-SCC pre-tratamiento fue observada. Esta tendencia, se refleja en trabajos como el de Duk et al.(92), quienes reportaron que la supervivencia global para las pacientes con Ag-SCC pre-tratamiento normal fue 94% frente al 72% de las pacientes con Ag-SCC elevado pre-tratamiento ($p=0.002$). Adicionalmente, como mencionamos anteriormente, nuestros resultados son semejantes a los evidenciados por Huang et al.(124) con respecto a la relación entre los niveles de Ag-SCC pre-tratamiento y la SG, los autores reportaron que la tasa de SG a 5 años para las pacientes tratadas con RT-QT con niveles de Ag-SCC < a 2 ng/ml fue de 74.3%, para las pacientes con niveles entre 2-40 ng/ml fue de 74.9% y para las pacientes con niveles > o iguales a 40 ng/ml fue de 37.7%, estas diferencias fueron estadísticamente significativas, $p < .001$.

6.3. Impacto de los niveles del Ag-SCC Pre-tratamiento en la SLFL, SLE y SCE, ajustado por otras variables pronósticas

En el análisis multivariado, el Ag-SCC pre-tratamiento no alcanzó significación estadística como factor de mal pronóstico en la supervivencia libre de fracaso local, sin embargo, el estadio FIGO mayor a IIB y el índice de ECOG 2 - 3 sí fueron factores de mal pronóstico independientes. Por el contrario la edad mayor de 50 años, mostró ser un factor independiente de buen pronóstico.

En términos del papel que juegan los niveles del Ag-SCC pre-tratamiento en SLFL, nosotros reportamos su significancia estadística en el análisis univariado, pero no en el

multivariado. Es difícil poder comparar estos hallazgos dada la escasez de trabajos científicos que estudien la supervivencia libre de fracaso local. En los estudios de Hirakawa(101) y Huang (124), en pacientes con cáncer de cérvix en diferentes estadios FIGO y tratadas con RT-QT no se observó en el análisis multivariado que los niveles elevados de Ag-SCC pre-tratamiento impacten de manera negativa la SLFL, de forma similar a nuestros hallazgos.

Con respecto a la supervivencia libre de enfermedad, nuestros resultados tampoco mostraron que la elevación del Ag-SCC pre-tratamiento sea un factor de mal pronóstico independiente ajustado por otras variables, sin embargo, el FIGO mayor a IIB y el índice de ECOG 2 y 3 si lo fueron. La edad mayor de 50 años fue un factor pronóstico independiente pero de buen pronóstico. Nuestros resultados son similares a los reportados en otros estudios (46,79,97,102,115,117,129,136,140). De éstos estudios, sólo en 3 (Choi, Chen, Kim), el tratamiento administrado fue exclusivamente RT-QT, ninguno de los autores, al igual que nosotros pudo comprobar que los niveles elevados de Ag-SCC pre-tratamiento es un factor pronóstico independiente de la SLE, al ajustarlo por otras variables.

Contrariamente, en el estudio de Huang (39), donde se analizaron 188 pacientes con cáncer de cérvix tratadas con RT-QT, los niveles elevados pre-tratamiento del Ag-SCC mostraron ser factor pronóstico de la SLE en el análisis multivariante. Sin embargo, esta significancia se demostró solo con valores de antígeno mayores de 10 ng/ml, lo que supone una cifra bastante alta en comparación con el valor que nosotros tomamos (4.9 ng/ml). Asimismo, en el estudio de Ogino (100), se evidenció que niveles por encima de 6 ng/ml de Ag-SCC pre-tratamiento impactan negativamente la SLE, al ajustarlo por otras variables.

Tampoco se observó que el Ag-SCC pre-tratamiento fuera un factor de mal pronóstico para la SCE al ajustarlo por otras variables pronosticas, en las pacientes con cáncer de cérvix tratada con RT-QT, no obstante el estadio FIGO mayor a IIB y el índice de ECOG 2 y 3 si fueron factores de mal pronósticos independientes.

Diversos autores como Bolli (104), Gaarenstroom (115), Davelaar (117), Ohno (138), Molina (102), Chen(136), Ferrandina (79)y Van de Lande (129) han estudiado el impacto pronóstico independiente del Ag-SCC pre-tratamiento en la supervivencia global de las pacientes con cáncer de cérvix, encontrando resultados similares, que muestran que no hay asociación significativa entre el marcador y la SG.

Por ejemplo, en la serie de Gaarenstroom et al.(115), se incluyeron 92 pacientes con tumores epidermoides de cérvix en estadios FIGO Ia-IVb, el Ag-SCC pre-tratamiento se relacionó significativamente con la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en el análisis univariado ($p < 0,026$ y $p < 0,001$, respectivamente), sin embargo, estos resultados no se comprobaron en el análisis multivariado.

Contrariamente, en el trabajo de Duk et al. (92), en pacientes manejadas con cirugía, el Ag-SCC pre-tratamiento fue el único factor de mal pronóstico independiente de supervivencia, un valor de antígeno elevado en el momento del diagnóstico se asoció con un riesgo tres veces mayor de recurrencia, independiente del tamaño del tumor, estadio ganglionar y grado histológico, en pacientes con estadio Ib-IIa enfermedad. Del mismo modo, Strauss et al.(99), encontró que el Ag-SCC preoperatorio > 3 ng/ml fue un factor de mal pronóstico independiente para la supervivencia libre de recurrencia y SG en 129 pacientes con estadio Ia-IIb de cáncer de cérvix tratadas mediante histerectomía radical. Este hallazgo también lo encontramos en estudios como el de Huang et al. (39), en el que se incluyeron 208 pacientes con tumores de cérvix tratadas con RT-QT; los autores concluyeron que los niveles elevados de Ag-SCC pre-tratamiento fueron factor pronóstico independiente en la SG, sin embargo, en este estudio se consideraron valores de Ag-SCC pre-tratamiento por encima de 40 ng/ml como punto de corte.

La diferencia observada con nuestro estudio en los resultados podría deberse a que la población de estudio son pacientes con estadios más precoces, el tratamiento fue principalmente quirúrgico y sólo incluyeron tumores de tipo epidermoides.

Pocos autores han estudiado la SCE, entre ellos está el estudio de Hong et al. (95) en 401 pacientes con cáncer de cérvix en diferentes estadios de la enfermedad tratadas con radioterapia, en el cual se observó que los niveles de Ag-SCC pre-tratamiento son un factor pronóstico independiente en la supervivencia causa específica. Parecería que estos resultados fueran distintos de los nuestros con los nuestros, pero en este estudio sólo se pudo confirmar la significancia estadística de los niveles elevados del Ag-SCC pre-tratamiento como factor pronóstico independiente, con niveles por encima de 10 ng/ml, mientras que no se observó la misma asociación con niveles entre 2 y 10 ng/ml o menores. De esta manera podemos afirmar que tanto nuestros resultados, como los de este estudio no conceden a los niveles del Ag-SCC pre-tratamiento menor < 10 ng/ml un impacto estadísticamente significativo en la SCE.

En el estudio retrospectivo de Avall- Lundqvist et al. (128), los niveles de de Ag-SCC pre-tratamiento $> 4,5$ ng/ml aumentaron 16 veces el riesgo de desenlace fatal en comparación con los valores de antígeno ≤ 1.3 ng/ml. Así mismo, en el análisis multivariado de la SG, el Ag-SCC elevado confirmó un H.R de 1.5 ($p=0.027$), resultando ser factor pronóstico independiente de supervivencia. Las diferencias entre nuestro estudio podrían deberse a que ellos analizaron la supervivencia global y no la SCE, tampoco incluyeron como variable de estudio el índice de ECOG, variable que en varios estudios presenta un gran valor pronóstico y podríamos considerar como importante en el ajuste.

En el estudio de Chen (136), donde se incluyeron pacientes tratadas únicamente con RT-QT y donde el objetivo principal fue valorar la significancia pronostica del Ag-SCC pre-tratamiento; éste no demostró ser factor pronóstico independiente en el análisis multivariado ni para la SLE, ni para la SCE. En este estudio, también acorde a nuestros hallazgos, el estadio FIGO fue factor pronóstico independiente para ambos eventos. Sin embargo, a diferencia de nuestros resultados, la extensión ganglionar también mostró ser factor de mal pronóstico independiente.

Son escasos los trabajos que incluyen como variable de estudio el lugar de origen o la etnia. Como hallazgo interesante, nos llamó la atención que las pacientes latinoamericanas fuera un factor de buen pronóstico independiente en la SCE en el análisis multivariante del Ag-SCC pre-tratamiento, sin embargo, esta significancia estadística no la encontramos en la SLE ni en la SLFL. Otras categorías de esta variable como resto de Europa, África y Asia, no resultaron tener ninguna significancia. En el trabajo de Bolli et al.(104), donde se incluyeron 272 pacientes con cáncer de cérvix y se tomó en cuenta la raza como variable de ajuste, los autores encontraron que las pacientes de raza negra tuvieron más probabilidad de morir a causa de su enfermedad que las pacientes de raza blanca. Considerar la etnia o el lugar de origen como factores que ajusten cualquiera de los tres eventos de supervivencia estudiado es un análisis que requiere tomar en cuenta otros factores como educación sanitaria, acceso rápido a la red sanitaria pública, etc., que podrían estar contribuyendo a las diferencias observadas y que está más allá del alcance del presente estudio. En un primer momento, podríamos suponer que así como en el estudio de Bolli, las razas o grupos oriundos con mayor vulnerabilidad social tendrían mayores dificultades para el acceso a servicios sanitarios, sin embargo nuestro hallazgo de que las mujeres latinoamericanas presentan una mayor SLE no concuerda con esta suposición. Este aspecto puede ser germinal para futuras hipótesis sobre la dinámica del cáncer de cérvix y los movimientos poblacionales.

6.4. SLFL, SCE y SLE y la relación con los niveles de Ag-SCC Post-tratamiento

Comparando nuestros resultados con los de otros trabajos que han estudiado la relación de los niveles de Ag-SCC post-tratamiento y la supervivencia encontramos una tendencia similar: mayor frecuencia de casos de fracasos en las pacientes con valores de Ag-SCC por encima del punto de corte del laboratorio (76% frente a 31.2%), así como una media del tiempo de supervivencia menor para este mismo grupo de pacientes (33.7 meses frente a 118.3 meses) ($p < 0.01$) y una tasa de SLE a los 5 años para las pacientes con Ag-SCC post-tratamiento normal estadísticamente mayor que para las pacientes con niveles elevados (67.9% y de 23.3%, respectivamente). En los resultados del análisis retrospectivo de pacientes con cáncer de cérvix, quienes fueron tratadas con RT-QT, Kawaguchi et al. (142), describieron que la tasa de SLE a los 3 años para las pacientes con niveles de Ag-SCC post-tratamiento < 1.15 ng/ml y niveles mayores o iguales de este punto de corte, fue 74.4% y 19.5%, respectivamente, ($p=0.001$). Otros autores como Hirakawa et al. (101), reportaron que la tasa de SLE a los 4 años para las pacientes con Ag-SCC post-tratamiento normal (1.5 ng/ml) fue de 89.2% y 62.5% para las pacientes con Ag-SCC post-tratamiento elevado ($p=0.003$). Ohara et al.(109) reportaron que la tasa supervivencia libre de enfermedad a 2 años, fue significativamente mayor en las pacientes que consiguieron alcanzar un valor normal del Ag-SCC que aquellas en las que el marcador se mantuvo alto (74,3% frente a 5,6%, $p < 0,001$).

También Pras et al (154), mostraron en su estudio de pacientes tratadas con RT-QT una diferencia estadísticamente significativa en la SLE entre las pacientes con y sin niveles elevados de Ag-SCC post-tratamiento, teniendo estas últimas mayores porcentajes de supervivencia.

En el estudio de Kawaguchi et al.(142) también se observó una diferencia significativa en la tasa de SG a 3 años entre pacientes con valores de Ag-SCC post-tratamiento por debajo y por encima de 1.15 ng/ml (90.7% y 36.6%, respectivamente, $p < 0.001$). Así mismo, en el estudio de Ohno et. al. (138) la tasa de SG a los 5 años fue de 19% para las pacientes con niveles elevados de Ag-SCC post-tratamiento y 92% para las pacientes con niveles bajos ($p < 0.001$). El estudio de Hong et. al. (95) al igual que el nuestro, analiza la supervivencia causa específica (CSS) y reporta resultados con una tendencia similar a los nuestros; la tasa de supervivencia causa específica a los 5 años para las pacientes con niveles alto y bajos de Ag-SCC post-tratamiento fue de 17 % y 88%,

respectivamente $p < 0.01$. Son escasos los autores que analizan el impacto en la SCE. Estos resultados tienen la misma tendencia a los nuestros, sin embargo, nosotros analizamos la SCE (CSS). No se encontraron estudios que presentaran evidencia sobre la asociación de los niveles del marcador estudiado tras el tratamiento y la supervivencia libre de fracaso local.

6.5. Impacto de los niveles del Ag-SCC Post-tratamiento en la SLFL, SLE y SCE, ajustado por otras variables pronósticas

En nuestro estudio se pudo observar que la elevación de los niveles Ag-SCC post-tratamiento por encima del punto de corte del laboratorio en las pacientes con cáncer de cérvix tratadas con RT-QT, es un factor pronóstico independiente que impacta negativamente en la supervivencia causa específica, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de fracaso local.

En el análisis de la SLFL, junto con el Ag-SCC post-tratamiento elevado, el estadio FIGO mayor a IIB y la respuesta clínica incompleta al tratamiento, son factores de mal pronósticos independientes en las pacientes con cáncer de cérvix tratadas con RT-QT. Dado que son escasos los trabajos que han estudiado el impacto de los niveles de Ag-SCC post-tratamiento en la SLFL, solo podemos comparar nuestros resultados con algunos datos. El estudio de Hirakawa et al.(101) con 108 pacientes con cáncer de cérvix en estadios avanzados sólo refieren que en el análisis univariante de la recurrencia local, los niveles de Ag-SCC post-tratamiento no tuvieron una asociación estadísticamente significativa, mientras que si la presentaron los niveles pre-tratamiento de Hb y la infiltración ganglionar. En este estudio no se realizó un análisis multivariante de la SLFL.

Con respecto a la SLE, en nuestro análisis encontramos que los niveles elevados del Ag-SCC post-tratamiento, el estadio FIGO mayor a IIB, la respuesta clínica incompleta al tratamiento, y la presencia de ganglios paraaórticos por imagen, son factores pronósticos independientes que impactan negativamente la supervivencia libre de enfermedad.

Estos resultados son comparables con los del trabajo de Kim et al.(140) donde se incluyeron 174 pacientes con cáncer de cérvix en estadios localmente avanzados y tratadas con RT-QT. En este estudio, tanto los niveles elevados de Ag-SCC post-tratamiento como la respuesta clínica y el estadio FIGO fueron factores pronósticos independientes en el análisis multivariado de la supervivencia libre de progresión. A

diferencia de nuestros resultados, en este estudio también el tamaño tumoral resultó ser un factor pronóstico independiente, mientras que la infiltración ganglionar pélvica o paraaórtica no tuvieron efecto en la SLE. Hirakawa et al.(101) concluyeron, que los niveles de Ag-SCC inmediatamente después del tratamiento RT-QT fueron un factor predictor de recurrencias a distancia al ajustarlo por otras variables y que el Ag-SCC post-tratamiento es útil en la identificación de aquellas pacientes que están en riesgo de desarrollar metástasis a distancia.

Así mismo, en el estudio de Ohno et al.(138) se demostró que la normalización de los niveles Ag-SCC post-tratamiento no solo son un factor pronóstico independiente de SLE, sino también de SG.

Por otro lado, en el estudio de Ferrandina et al. (79) en 123 pacientes con tumores de cérvix localmente avanzados tratadas con RT-QT y posterior histerectomía radical, los autores concluyeron que los niveles elevados de Ag-SCC predicen de forma significativa un mayor riesgo de recurrencias, sin embargo, la asociación entre los niveles post-tratamiento del antígeno con la SLE no obtuvo significancia estadística al ajustarlo por otras variables. De forma similar a nuestro estudio la respuesta al tratamiento sí fue un factor pronóstico independiente.

En el análisis de la supervivencia causa específica, hallamos que la elevación del Ag-SCC post-tratamiento, el estadio FIGO mayor a IIB y la respuesta incompleta al tratamiento fueron factores de mal pronóstico independientes.

En el estudio de Hong et al. (95) se demostró que las tasas de supervivencia específica de la enfermedad a cinco años para las pacientes con valores de Ag-SCC normal y anormalmente elevados (> 2.0 ng/ml) después de la RT tuvieron una diferencia estadísticamente significativa, con tasas de 88% y 17%, respectivamente, $p=0.0001$. Sin embargo, los autores no reportan resultados del valor pronóstico del Ag-SCC post-tratamiento ajustado por otras variables.

Afin a nuestros resultados, en los estudio de Micke et al. (103) y Ohno et al. (138) el análisis multivariado de la SG, mostró que los niveles elevados de Ag-SCC post-tratamiento fueron un factor pronóstico independiente. Micke et al. reportaron que también fueron factores independientes el FIGO y la presencia de ganglios linfáticos. Contrariamente, en el estudio de Ohno et al., el estadio FIGO no fue estadísticamente significativo.

A diferencia de nuestros resultados, en el estudio de Kim et al.(140), los niveles elevados de Ag-SCC post-tratamiento, no resultaron ser un factor de mal pronóstico independiente para la SG, otra diferencia con los resultados de este estudio fue que el

tamaño tumoral si resultó ser un factor pronóstico independiente. Sin embargo, de forma similar a nuestros resultados, el compromiso ganglionar pélvico o paraaórtico no resultó ser factor pronóstico independiente de la SG y por otro lado, el estadio FIGO y la respuesta clínica si lo fueron.

También, en el estudio de Ferrandina et al.(79) los autores encontraron que la respuesta al tratamiento fue la única variable que tuvo una asociación estadísticamente significativa con la SG.

Como hallazgo interesantes, encontramos en nuestro análisis que la edad mayor de 50 años fue un factor de buen pronóstico independiente tanto para la supervivencia causa específica como de la supervivencia libre de fracaso local en el análisis del Ag-SCC post-tratamiento al ajustarlo por otras variables. En la literatura existen opiniones contrarias respecto a la relación entre la edad y la supervivencia, por ejemplo, en el estudio publicado por Tseng et al.(44) los autores desarrollaron un nomograma para predecir el resultado de supervivencia en las pacientes con tumores de cérvix en estadios avanzados tratados con RT-QT, arrojando en el análisis multivariado que la edad avanzada fue un factor pronóstico independiente, repercutiendo desfavorablemente en la supervivencia global de las pacientes en comparación con las de edad más temprana.

Nos llamó la atención que el índice de ECOG no entrara dentro de las variables finales de los modelos multivariados del Ag-SCC post-tratamiento para ninguno de los tres eventos analizados, este resultado podría hacer pensar que la funcionalidad de las pacientes reflejada por el EGOE no es determinante para la supervivencia, algunos autores muestran resultados similares a los nuestros (26) y en muchos otros trabajos no toman el índice de ECOG como una variable de estudio (79,95,101,103,138,139,142,154), valdría la pena en estudios posteriores analizar más a fondo este tema.

6.6. Efecto modificador de la respuesta al tratamiento medida por examen físico en la asociación entre Ag-SCC Post-tratamiento y los eventos estudiados.

En nuestro estudio, los niveles de Ag-SCC post-tratamiento mostraron asociación significativa con la respuesta clínica al tratamiento pues se observó que 16.1% de las pacientes con respuesta clínica incompleta a la RT-QT tuvieron un Ag-SCC post-tratamiento elevado, comparado con el 7.4% de pacientes con respuesta clínica

completa, esta diferencia tuvo un valor p de 0.039. A pesar de que se observó significancia estadística en las asociaciones que tuvieron los 3 eventos de interés (SCE, SLE y SLFL) con el Ag-SCC post-tratamiento y también con la respuesta clínica al tratamiento en cada uno de los modelos regresivos generados, los resultados del análisis de la interacción mostraron que el impacto pronóstico negativo de los niveles elevados de Ag-SCC post-tratamiento en la SCE, SLE y SLFL no se modifican por el grado de respuesta clínica. Estos resultados están acordes a los descritos en el estudio realizado por Kawaguchi et al.(142), en que 29% de las pacientes con respuesta clínica parcial al tratamiento RT-QT tuvieron un Ag-SCC post-tratamiento elevado frente al 18.56% de las pacientes con respuesta clínica completa ($p<0.001$).

Igualmente, en el estudio de Micke et al.(103), con 72 pacientes con cáncer de cérvix que recibieron tratamiento con radioterapia, los niveles de antígeno después de la finalización del tratamiento estaban por encima del valor normal en el 13% de aquellas con respuesta clínica parcial y en el 2% de las pacientes que alcanzaron una respuesta completa ($p<0.001$).

Así mismo, en el estudio de Hong et al.(95), se observó que la capacidad de predecir el pronóstico de las pacientes mejoró, cuando se tuvieron en cuenta tanto el dato de la induración residual después del tratamiento como los niveles de Ag-SCC post-tratamiento. Las tasas de SCE a los 5 años disminuyeron progresivamente según los grupos de combinación de ambos factores, siendo 85% para las pacientes sin induración residual y niveles de Ag-SCC post-tratamiento < 2 ng/ml y 0% con la presencia de induración residual y elevación del Ag-SCC post-tratamiento. También observaron, que todas las pacientes con ausencia de induración residual pero con niveles de Ag-SCC post-tratamiento elevados, desarrollaron metástasis a distancia y hubo una alta incidencia de metástasis a distancia en los pacientes con induración residual y niveles elevados de Ag-SCC post-tratamiento. Los autores concluyeron, que las pacientes con induración residual post-tratamiento, pero niveles normales de Ag-SCC post-tratamiento, mantienen relativamente buenos pronósticos, sugiriendo esto, que los niveles de Ag-SCC post-tratamiento elevados son un predictor de mal pronóstico más fuerte que la induración residual. Sin embargo, en los resultados del estudio no describen si se realizó un análisis de interacción entre estas dos variables.

6.7. Limitaciones y Fortalezas de nuestro estudio

Limitaciones

- Las pacientes incluidas en el estudio presentaron variabilidad con relación a administración del tratamiento RT-QT. No todas las pacientes recibieron exactamente la misma cantidad de quimioterapia o radioterapia, algunas pacientes recibieron menos ciclos de quimioterapia que otras debido a la toxicidad, mientras que otras no pudieron completar el tratamiento radioterápico completo. Se podría mejorar el análisis si incluyéramos unas variables de ajuste relacionadas con la dosis y el perfil de seguridad del tratamiento radioquimioterápico. Por ejemplo, en futuros estudios valdría la pena tomar en cuenta la dosis administrada como factor de ajuste.
- A pesar que incluimos los principales factores pronósticos que afectan la supervivencia en tumores de cérvix en estadios avanzados, hubo otros factores moleculares que no incluimos en nuestro análisis como el genotipo del VPH, la expresión de los receptores de factores de crecimiento epidérmico EGFR (Her1) y c-erbB-2 (Her2). Ya que se ha observado en algunos estudios como en el Pérez-Regadera (25,26) que la sobre expresión del EGFR mostró mayor probabilidad de recaída pélvica y disminución de la SLE. En nuevos estudios sería importante analizar también estos factores, ya que podrían aportar algún ajuste a la variabilidad observada en el poder predictivo de los eventos.
- Algunas variables son proclives a optimizar sus técnicas de medición de datos. La medición del tamaño tumoral, por ejemplo, se hizo mediante examen físico, con el posible sesgo de subjetividad del observador que pudiera existir. Es conocido que la medición de los tumores mediante imágenes (TAC o RMN) aumenta significativamente la precisión de estas medidas. Del mismo modo, la estadificación de la extensión ganglionar se realizó por imagen y solo en el 11% de las pacientes por linfadenectomía, reconociéndose esta última como el patrón de oro para la detección de metástasis.
- Existen adicionales causas por las que los niveles de Ag-SCC se pueden elevar como las enfermedades dermatológicas (psoriasis, eczema, foliculitis, acné, tumores epidermoides, etc.). Un alcance importante sería que las pacientes tuvieran una evaluación dermatológica previa para limitar la inclusión de las pacientes con antecedentes que pudieran elevar el Ag-SCC.

- Un análisis pendiente es aproximarnos a puntos de corte más elevados de Ag-SCC pre-tratamiento (> 10 ng/ml) y su impacto en la supervivencia de las pacientes, así como se pudo observar en otros estudios como Hong et al, Huang et al., entre otros.

Fortalezas

- Como punto de interés, nuestro trabajo se ha realizado prospectivamente sobre una importante población de enfermas con tumores de cérvix tratadas con radio-quimioterapia, siendo el primer estudio que se realiza en la Comunidad de Madrid y el segundo en España, acerca del impacto pronóstico de los niveles de Ag-SCC en la supervivencia de las pacientes con cáncer de cérvix.
- El análisis de supervivencia es un marco metodológico sólido y es uno de los mejores referentes entre los diseños de estudios cuantitativos, además de que se ha llevado a cabo evaluando el poder predictor en 3 eventos importantes (SCE, SLE, SLFL) desde la perspectiva de la salud pública relacionada al cáncer.
- Adicionalmente, hemos incluido una población bastante numerosa y representativa de la comunidad estudiada, más aun tomando en cuenta que representa una población heterogénea respecto al lugar de origen de las pacientes, lo que podría representar una ventaja en la validez interna del estudio.

7. Conclusiones

- En nuestro estudio hemos observado que la elevación de los niveles de Ag-SCC post-tratamiento impactan negativamente tanto en SCE, SLE y SLFL de las pacientes con cáncer de cérvix en estadios avanzados tratadas con RT-QT. Demostrando así que la determinación de los niveles de Ag-SCC post-tratamiento es útil en el seguimiento clínico de estas pacientes y en la identificación de aquellas con mayor riesgo de recaída local y/o a distancia y por lo tanto menor SCE. Por lo que estas pacientes necesitarían o bien más tratamiento y/o realizar más pruebas de imagen y seguimiento estricto.
- A pesar de no haber podido demostrar que los niveles de Ag-SCC pre-tratamiento (con punto de corte de la mediana de nuestra muestra: 4,9 ng/ml) sea un factor pronóstico independiente que impacte negativamente la SCE, SLE y SLFL de las pacientes con cáncer de cérvix, si observamos una clara tendencia a la significación estadística.
- Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre los niveles elevados de Ag-SCC pre-tratamiento con los factores pronósticos como: estadio FIGO > a IIB, tumores > de 6 cm, extensión ganglionar paraaórtica, tumores de tipo epidermoide y ECOG 2 – 3.
- Aunque se observó significancia estadística en las asociaciones que tuvieron los 3 eventos de interés (SCE, SLE y SLFL) con el Ag-SCC post-tratamiento y también con la respuesta clínica al tratamiento en cada uno de los modelos regresivos generados, los resultados del análisis de la interacción mostraron que el impacto pronóstico negativo de los niveles elevados de Ag-SCC post-tratamiento en la SCE, SLE y SLFL no se modifican por el grado de respuesta clínica.
- Sería interesante para estudios futuros evaluar la relación entre el Ag-SCC post-tratamiento en el seguimiento de las pacientes tratadas con RT-QT y el desarrollo de recurrencias, incluyendo un estudio de costo-efectividad que determine si el hacer el Ag-SCC en el seguimiento de las pacientes con cáncer de cérvix es rentable y disminuye los costos de pruebas de imagen de mayor precio como el PET-CT. Del mismo modo, una proyección importante sería el analizar la cinética del Ag-SCC y si el porcentaje de reducción de su valor pre y post tratamiento tiene algún impacto en la supervivencia.

- En futuros estudios se podría analizar la correlación del Ag-SCC con la expresión de otros marcadores como el EGFR, VPH y/o los nuevos biomarcadores de cáncer de cérvix como MYBL2 (188) y Wnt-11 (187) y su impacto pronóstico en la supervivencia de las pacientes con cáncer de cérvix. El estudio molecular de estos marcadores también puede llegar a identificar mecanismos en la progresión neoplásica con el fin de desarrollar terapias dirigidas que superen el control tumoral de los tratamientos actuales.

8. Bibliografía

1. Martin-Hirsch PL, Wood NJ. Cervical cancer. *Clin Evid*. 2011;07:818.
2. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer*. 2002;97(1):72–81.
3. Cronjé HS. Cervical screening strategies in resourced and resource-constrained countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(5):575–84.
4. Parkin DM, Ferlay J, Curado M-P, Bray F, Edwards B, Shin H-R, et al. Fifty years of cancer incidence: CI5 I-IX. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2918–27.
5. DeVita T Jr, Lawrence T, Rosenberg S. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 9th Edition. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
6. Bray F. Incidence Trends of Adenocarcinoma of the Cervix in 13 European Countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(9):2191–9.
7. Dahlström LA, Ylitalo N, Sundström K, Palmgren J, Ploner A, Eloranta S, et al. Prospective study of human papillomavirus and risk of cervical adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2010;127(8):1923–30.
8. Sturgeon CM, Duffy MJ, Hofmann BR, Lamerz R, Fritsche HA, Gaarenstroom K, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Liver, Bladder, Cervical, and Gastric Cancers. *Clin Chem*. 2010;56(6):e1–48.
9. Zeferino LC, Derchain SF. Cervical cancer in the developing world. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(3):339–54.
10. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Gómez BP, Barrera VH, Lope V, et al. Situación del cáncer en España: incidencia. *Anales del sistema sanitario de navarra* 2008. p. 165–73.
11. Denny L. Cervical cancer: the South African perspective. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006 Nov;s211–4.
12. Cabanes A, Perez-Gomez B, Aragonés N, Pollan M, López-Abente G. La Situación del Cáncer en España, 1975-2006. Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009.
13. X. Castellsagué, S. de Sanjosé, T. Aguado, K.S. Louie, L. Bruni, J. Muñoz, M. Diaz, K. Irwin, M. Gacic, O. Beauvais, G. Albero, E. Ferrer, S. Byrne, F.X. Bosch. HPV and Cervical Cancer in the World. 2007 Report. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre).
14. Puig-Tintoré LM, Castellsagué X, Torné A, de Sanjosé S, Cortés J, Roura E, et al. Coverage and factors associated with cervical cancer screening: results from the

- AFRODITA study: a population-based survey in Spain. *J Low Genit Tract Dis*. 2008 Apr;12(2):82–9.
15. González Martín A. Molecular biology of cervical cancer. *Clin Transl Oncol*. 2007 6;9(6):347–54.
 16. Hu G, Liu W, Mendelsohn J, Ellis LM, Radinsky R, Andreeff M, et al. Expression of epidermal growth factor receptor and human papillomavirus E6/E7 proteins in cervical carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(17):1271–6.
 17. Akerman GS, Tolleson WH, Brown KL, Zyzak LL, Mourateva E, Engin TS, et al. Human papillomavirus type 16 E6 and E7 cooperate to increase epidermal growth factor receptor (EGFR) mRNA levels, overcoming mechanisms by which excessive EGFR signaling shortens the life span of normal human keratinocytes. *Cancer Res*. 2001;61(9):3837–43.
 18. Zhang W, Tian Y, Chen JJ, Zhao W, Yu X. A postulated role of p130 in telomere maintenance by human papillomavirus oncoprotein E7. *Med Hypotheses*. 2012;79(2):178–80.
 19. Klingelutz AJ, Roman A. Cellular transformation by human papillomaviruses: Lessons learned by comparing high- and low-risk viruses. *Virology*. 2012;424(2):77–98.
 20. Garland SM, Smith JS. Human Papillomavirus Vaccines. *Drugs*. 2010;70(9):1079–98.
 21. Seto K, Marra F, Raymakers A, Marra CA. The Cost Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccines. *Drugs*. 2012;72(5):715–43.
 22. Narisawa-Saito M, Inagawa Y, Yoshimatsu Y, Haga K, Tanaka K, Egawa N, et al. A critical role of MYC for transformation of human cells by HPV16 E6E7 and oncogenic HRAS. *Carcinogenesis*. 2012;33(4):910–7.
 23. Von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M, Schmidt D, Bergeron C. Biomarkers for cervical cancer screening: the role of p16 INK4a to highlight transforming HPV infections. *Expert Rev Proteomics*. 2012;9(2):149–63.
 24. Eltahir HA, Elhassan AM, Ibrahim ME. Contribution of retinoblastoma LOH and the p53 Arg/Pro polymorphism to cervical cancer. *Mol Med Rep*. 2012;6(3):473–6.
 25. Pérez-Regadera J, Sánchez-Muñoz A, De-la -Cruz J, Ballestín C, Lora D, García-Martín R, et al. Negative prognostic impact of the coexpression of epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 in locally advanced cervical cancer. *Oncology*. 2009;76(2):133–41.
 26. Pérez-Regadera J, Sánchez-Muñoz A, De-la -Cruz J, Ballestín C, Lora D, García-Martín R, et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on disease-free survival and rate of pelvic relapse in patients with advanced cancer of the cervix treated with chemoradiotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2011;34(4):395–400.
 27. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the

- Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(4):516–42.
28. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002;287(16):2114–9.
 29. American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. Edge SB, editor. New York: Springer; 2010. p 395-402.
 30. Ebner F, Tamussino K, Kressel HY. Magnetic resonance imaging in cervical carcinoma: diagnosis, staging, and follow-up. *Magn Reson Q*. 1994;10(1):22–42.
 31. Balleyguier C, Sala E, Cunha T, Bergman A, Brkljacic B, Danza F, et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol*. 2010;21(5):1102–10.
 32. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, Faulhaber PF, Abdul-Karim FW, Miraldi F. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. *J Clin Oncol*. 1999;17(1):41–5.
 33. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutic S, Mutch DG, et al. Clinical Outcomes of Definitive Intensity-Modulated Radiation Therapy With Fluorodeoxyglucose–Positron Emission Tomography Simulation in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2010;77(4):1085–91.
 34. Lai C-H, Huang K-G, Hong J.-H, Lee C-L, Chou H-H, Chang T-C, et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2003;89(1):160–7.
 35. Heller PB, Maletano JH, Bundy BN, Barnhill DR, Okagaki T. Clinical-pathologic study of stage IIB, III, and IVA carcinoma of the cervix: extended diagnostic evaluation for paraaortic node metastasis--a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1990;38(3):425–30.
 36. Vergote I, Amant F, Berteloot P, Van Gramberen M. Laparoscopic lower para-aortic staging lymphadenectomy in stage IB2, II, and III cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2002;12(1):22–6.
 37. Mortier DG, Stroobants S, Amant F, Neven P, Van Limbergen E, Vergote I. Laparoscopic para-aortic lymphadenectomy and positron emission tomography scan as staging procedures in patients with cervical carcinoma stage IB2IIIB. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(4):723–9.
 38. Reesink-Peters N, van der Velden J, Ten Hoor KA, Boezen HM, de Vries EGE, Schilthuis MS, et al. Preoperative serum squamous cell carcinoma antigen levels in clinical decision making for patients with early-stage cervical cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(7):1455–62.
 39. Huang E-Y, Huang Y-J, Chanchien C-C, Lin H, Wang C-J, Sun L-M, et al. Pretreatment carcinoembryonic antigen level is a risk factor for para-aortic lymph node recurrence in addition to squamous cell carcinoma antigen following definitive

- concurrent chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Radiat Oncol*. 2012;7:13.
40. Xiong Y, Peng X-P, Liang L-Z, Zheng M, Li J-D. Clinical significance of combined examination of pretreatment serum CYFRA21-1 and SCCAg in cervical cancer patients. *Ai Zheng Aizheng Chin J Cancer*. 2009;28(1):64–7.
 41. Cervical cancer. In National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 2.2015. Available at: www.nccn.org
 42. Gadducci A, Tana R, Cosio S, Genazzani AR. The serum assay of tumour markers in the prognostic evaluation, treatment monitoring and follow-up of patients with cervical cancer: a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;66(1):10–20.
 43. Meanwell CA, Kelly KA, Wilson S, Roginski C, Woodman C, Griffiths R, et al. Young age as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of population based data from 10 022 cases. *Br Med J Clin Res Ed*. 1988;296(6619):386–91.
 44. Tseng J-Y, Yen M-S, Twu N-F, Lai C-R, Horng H-C, Tseng C-C, et al. Prognostic nomogram for overall survival in stage IIB-IVA cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(2):174.e1–7.
 45. Hemminki K, Li X, Mutanen P. Age-incidence relationships and time trends in cervical cancer in Sweden. *Eur J Epidemiol*. 2001;17(4):323–8.
 46. Choi YS, Yi CM, Sin J-I, Ye GW, Shin IH, Lee TS. Impact of hemoglobin on survival of cervical carcinoma patients treated with concurrent chemoradiotherapy is dependent on lymph node metastasis findings by magnetic resonance imaging. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(5):1846–54.
 47. Singh P, Tripcony L, Nicklin J. Analysis of Prognostic Variables, Development of Predictive Models, and Stratification of Risk Groups in Surgically Treated FIGO Early-Stage (IA–IIA) Carcinoma Cervix: *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(1):115–22.
 48. Li J, Cheng H, Zhang P, Dong Z, Tong H, Jackie Han J, et al. Prognostic value of combined serum biomarkers in predicting outcomes in cervical cancer patients. *Clin Chim Acta*. 2013;424:292–7.
 49. Waggoner SE. Cervical cancer. *The Lancet*. 2003;361(9376):2217–25.
 50. Monk BJ, Tian C, Rose PG, Lanciano R. Which clinical/pathologic factors matter in the era of chemoradiation as treatment for locally advanced cervical carcinoma? *Gynecol Oncol*. 2007;105(2):427–33.
 51. Lee DW, Kim YT, Kim JH, Kim S, Kim SW, Nam EJ, et al. Clinical significance of tumor volume and lymph node involvement assessed by MRI in stage IIB cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiation therapy. *J Gynecol Oncol*. 2010;21(1):18.
 52. Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, Oswald MJ. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;29(1):9–16.

53. Grimard L, Genest P, Girard A, Gerig L, Prefontaine M, Drouin P, et al. Prognostic significance of endometrial extension in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* 1988;31(2):301–9.
54. Benda JA. Histopathologic prognostic factors in early stage cervical carcinoma. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1996;(21):27–34.
55. Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, Okamoto K, Kuwabara M, Negishi H, et al. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(12):1144–51.
56. Tanaka Y, Sawada S, Murata T. Relationship between lymph node metastases and prognosis in patients irradiated postoperatively for carcinoma of the uterine cervix. *Acta Radiol Oncol.* 1984;23(6):455–9.
57. Tabata M, Makinoda S, Yamaguchi T, Sakuragi N, Fujimoto S. Importance of the transitional zone between the cervical stroma and the parametrium in the treatment of cervical carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 1997;23(2):111–7.
58. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1990;38(3):352–7.
59. Kainz C, Gitsch G, Tempfer C, Heinzl H, Koelbl H, Breitecker G, et al. Vascular space invasion and inflammatory stromal reaction as prognostic factors in patients with surgically treated cervical cancer stage IB to IIB. *Anticancer Res.* 1994;14(5B):2245–8.
60. Zhang Y, Yan M, He J, Sun J, Sun X. Significant effects of lymph and blood vascular invasion on the prognosis of early-stage cervical squamous cell carcinoma: Immunohistochemical staining figures of BVI and LVI. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36(5):1015–22.
61. Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith TL. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1995;59(1):38–44.
62. Galic V, Herzog TJ, Lewin SN, Neugut AI, Burke WM, Lu Y-S, et al. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;125(2):287–91.
63. Lea JS, Sheets EE, Wenham RM, Duska LR, Coleman RL, Miller DS, et al. Stage IIB–IVB Cervical Adenocarcinoma: Prognostic Factors and Survival. *Gynecol Oncol.* 2002;84(1):115–9.
64. Eifel PJ, Burke TW, Delclos L, Wharton JT, Oswald MJ. Early stage I adenocarcinoma of the uterine cervix: treatment results in patients with tumors less than or equal to 4 cm in diameter. *Gynecol Oncol.* 1991;41(3):199–205.
65. Bachtary B, Schindl M, Pötter R, Dreier B, Knocke TH, Hainfellner JA, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 α indicates diminished response to

radiotherapy and unfavorable prognosis in patients receiving radical radiotherapy for cervical cancer. *Clin Cancer Res.* 2003;9(6):2234–40.

66. Burri P, Djonov V, Aebbersold DM, Lindel K, Studer U, Altermatt HJ, et al. Significant correlation of hypoxia-inducible factor-1 α with treatment outcome in cervical cancer treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol.* 2003;56(2):494–501.
67. Hutchison GJ. Hypoxia-Inducible Factor 1 Expression as an Intrinsic Marker of Hypoxia: Correlation with Tumor Oxygen, Pimonidazole Measurements, and Outcome in Locally Advanced Carcinoma of the Cervix. *Clin Cancer Res.* 2004;10(24):8405–12.
68. Kulkarni S, Rader JS, Zhang F, Liapis H, Koki AT, Masferrer JL, et al. Cyclooxygenase-2 is overexpressed in human cervical cancer. *Clin Cancer Res.* 2001;7(2):429–34.
69. Raju U, Ariga H, Dittmann K, Nakata E, Ang KK, Milas L. Inhibition of DNA repair as a mechanism of enhanced radioresponse of head and neck carcinoma cells by a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib. *Int J Radiat Oncol.* 2005;63(2):520–8.
70. Hernandez E, Heller PB, Whitney C, Diana K, Delgado G. Thrombocytosis in surgically treated stage IB squamous cell cervical carcinoma (A Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol.* 1994;55(3 Pt 1):328–32.
71. Lopes A, Daras V, Cross PA, Robertson G, Beynon G, Monaghan JM. Thrombocytosis as a prognostic factor in women with cervical cancer. *Cancer.* 1994;74(1):90–2.
72. Kristensen GB, Kaern J, Abeler VM, Hagmar B, Tropé CG, Pettersen EO. No prognostic impact of flow-cytometric measured DNA ploidy and S-phase fraction in cancer of the uterine cervix: a prospective study of 465 patients. *Gynecol Oncol.* 1995;57(1):79–85.
73. Ikenberg H, Wiegering I, Pfisterer J, Kiechle-Schwarz M, Schmitt B, Sauerbrei W, et al. Human papillomavirus DNA in tumor-free regional lymph nodes: a potential prognostic marker in cervical carcinoma. *Cancer J Sci Am.* 1996;2(1):28–34.
74. Kobayashi Y, Yoshinouchi M, Tianqi G, Nakamura K, Hongo A, Kamimura S, et al. Presence of human papilloma virus DNA in pelvic lymph nodes can predict unexpected recurrence of cervical cancer in patients with histologically negative lymph nodes. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1998;4(4):979–83.
75. Kato H, Tamai K, Morioka H, Nagai M, Nagaya T, Torigoe T. Tumor-antigen TA-4 in the detection of recurrence in cervical squamous cell carcinoma. *Cancer.* 1984;54(8):1544–6.
76. Schneider SS, Schick C, Fish KE, Miller E, Pena JC, Treter SD, et al. A serine proteinase inhibitor locus at 18q21.3 contains a tandem duplication of the human squamous cell carcinoma antigen gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(8):3147–51.

77. De Bruijn HW, Duk JM, van der Zee AG, Pras E, Willemse PH, Boonstra H, et al. The clinical value of squamous cell carcinoma antigen in cancer of the uterine cervix. *Tumour Biol.* 1998;19(6):505–16.
78. Torre GC. SCC antigen in malignant and nonmalignant squamous lesions. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med.* 1998;19(6):517–26.
79. Ferrandina G, Macchia G, Legge F, Deodato F, Forni F, Digesù C, et al. Squamous cell carcinoma antigen in patients with locally advanced cervical carcinoma undergoing preoperative radiochemotherapy: association with pathological response to treatment and clinical outcome. *Oncology.* 2008;74(1-2):42–9.
80. Maruo T, Yoshida S, Samoto T, Tateiwa Y, Peng X, Takeuchi S, et al. Factors regulating SCC antigen expression in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Tumour Biol.* 1998;19(6):494–504.
81. Murakami A, Suminami Y, Hirakawa H, Nawata S, Numa F, Kato H. Squamous cell carcinoma antigen suppresses radiation-induced cell death. *Br J Cancer.* 2001;84(6):851-8.
82. Schick C, Brömme D, Bartuski AJ, Uemura Y, Schechter NM, Silverman GA. The reactive site loop of the serpin SCCA1 is essential for cysteine proteinase inhibition. *Proc Natl Acad Sci.* 1998;95(23):13465–70.
83. Suminami Y, Nagashima S, Vujanovic NL, Hirabayashi K, Kato H, Whiteside TL. Inhibition of apoptosis in human tumour cells by the tumour-associated serpin, SCC antigen-1. *Br J Cancer.* 2000;82(4):981-9.
84. Noordhuis MG, Eijssink JJH, Roossink F, de Graeff P, Pras E, Schuurin E, et al. Prognostic cell biological markers in cervical cancer patients primarily treated with (chemo)radiation: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(2):325–34.
85. Catanzaro JM, Guerriero JL, Liu J, Ullman E, Sheshadri N, Chen JJ, et al. Elevated Expression of Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCCA) Is Associated with Human Breast Carcinoma. Gires O, editor. *PLoS One.* 2011;6(4):e19096.
86. Maruo T, Shibata K, Kimura A, Hoshina M, Mochizuki M. Tumor-associated antigen, TA-4, in the monitoring of the effects of therapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Serial determinations and tissue localization. *Cancer.* 1985;56(2):302–8.
87. Memoria 60 años de Abbott en España. Enero 2011. Disponible en: http://www.abbott.es/sala_prensa/noticias/pdf/Memoria_Abbott.pdf
88. Abbott Tumour Markers – 30 Years of Discovery and Innovation. Business Briefing: European Oncology Review 2005.
89. Duk JM, de Bruijn HW, Groenier KH, Hollema H, ten Hoor KA, Krans M, et al. Cancer of the uterine cervix: sensitivity and specificity of serum squamous cell carcinoma antigen determinations. *Gynecol Oncol.* 1990;39(2):186–94.

90. Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, et al. Concurrent Cisplatin-based Chemotherapy plus Radiotherapy for Cervical Cancer—a Meta-analysis. *Clin Oncol*. 2002;14(3):203–12.
91. Crombach G, Scharl A, Vierbuchen M, Würz H, Bolte A. Detection of squamous cell carcinoma antigen in normal squamous epithelia and in squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Cancer*. 1989;63(7):1337–42.
92. Duk JM, Groenier KH, de Bruijn HW, Hollema H, ten Hoor KA, van der Zee AG, et al. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen: a newly identified prognostic factor in early-stage cervical carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996;14(1):111–8.
93. Yoon SM, Shin KH, Kim J-Y, Seo SS, Park S-Y, Kang S, et al. The clinical values of squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen in patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(4):872–8.
94. Scambia G, Benedetti Panici P, Foti E, Amoroso M, Salerno G, Ferrandina G, et al. Squamous cell carcinoma antigen: prognostic significance and role in the monitoring of neoadjuvant chemotherapy response in cervical cancer. *J Clin Oncol*. 1994;12(11):2309–16.
95. Hong JH, Tsai CS, Chang JT, Wang CC, Lai CH, Lee SP, et al. The prognostic significance of pre- and posttreatment SCC levels in patients with squamous cell carcinoma of the cervix treated by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41(4):823–30.
96. Takeshima N, Hirai Y, Katase K, Yano K, Yamauchi K, Hasumi K. The value of squamous cell carcinoma antigen as a predictor of nodal metastasis in cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 1998;68(3):263–6.
97. Bolger BS, Dabbas M, Lopes A, Monaghan JM. Prognostic value of preoperative squamous cell carcinoma antigen level in patients surgically treated for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1997;65(2):309–13.
98. Lin H, ChangChien CC, Huang EY, Tseng CW, Eng HL, Huang CC. The role of pretreatment squamous cell carcinoma antigen in predicting nodal metastasis in early stage cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(2):140–4.
99. Strauss H-G, Laban C, Lautenschläger C, Buchmann J, Schneider I, Koelbl H. SCC antigen in the serum as an independent prognostic factor in operable squamous cell carcinoma of the cervix. *Eur J Cancer*. 1990. 2002;38(15):1987–91.
100. Ogino I, Nakayama H, Okamoto N, Kitamura T, Inoue T. The role of pretreatment squamous cell carcinoma antigen level in locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix treated by radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(3):1094–100.
101. Hirakawa M, Nagai Y, Inamine M, Kamiyama K, Ogawa K, Toita T, et al. Predictive factor of distant recurrence in locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol*. 2008;108(1):126–9.

102. Molina R, Filella X, Augé Jm, Bosch E, Torne A, Pahisa J, et al. CYFRA 21.1 in patients with cervical cancer: comparison with SCC and CEA. *Anticancer Res.* 2005;25(3A):1765–71.
103. Micke O, Bruns F, Schäfer U, Prott F-J, Willich N. The impact of squamous cell carcinoma (SCC) antigen in patients with advanced cancer of uterine cervix treated with (chemo-)radiotherapy. *Anticancer Res.* 2005;25(3A):1663–6.
104. Bolli JA, Doering DL, Bosscher JR, Day TG Jr, Rao CV, Owens K, et al. Squamous cell carcinoma antigen: clinical utility in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 1994;55(2):169–73.
105. Lozza L, Merola M, Fontanelli R, Stefanon B, Seregni E, Bombardieri E, et al. Cancer of the uterine cervix: clinical value of squamous cell carcinoma antigen (SCC) measurements. *Anticancer Res.* 1997;17(1B):525–9.
106. Yazigi R, Munoz AK, Richardson B, Risser R. Correlation of squamous cell carcinoma antigen levels and treatment response in cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 1991;41(2):135–8.
107. Jeong BK, Choi DH, Huh SJ, Park W, Bae DS, Kim B-G. The role of squamous cell carcinoma antigen as a prognostic and predictive factor in carcinoma of uterine cervix. *Radiat Oncol J.* 2011;29(3):191.
108. Forni F, Ferrandina G, Deodato F, Macchia G, Morganti AG, Smaniotto D, et al. Squamous Cell Carcinoma Antigen in Follow-Up of Cervical Cancer Treated With Radiotherapy: Evaluation of Cost-Effectiveness. *Int J Radiat Oncol.* 2007;69(4):1145–9.
109. Ohara K, Tanaka YO, Tsunoda H, Nishida M, Sugahara S, Itai Y. Assessment of cervical cancer radioresponse by serum squamous cell carcinoma antigen and magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol.* 2002;100(4):781–7.
110. Brioschi PA, Bischof P, Delafosse C, Krauer F. Squamous-cell carcinoma antigen (SCC-A) values related to clinical outcome of pre-invasive and invasive cervical carcinoma. *Int J Cancer.* 1991;47(3):376–9.
111. Chan YM, Ng TY, Ngan HYS, Wong LC. Monitoring of serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer: is it cost-effective? *Gynecol Oncol.* 2002;84(1):7–11.
112. Chang WC, Hung YC, Lin CC, Shen YY, Kao C-H. Usefulness of FDG-PET to Detect Recurrent Cervical Cancer Based on Asymptotically Elevated Tumor Marker Serum Levels—A Preliminary Report. *Cancer Invest.* 2004;22(2):180–4.
113. Pan L, Cheng J, Zhou M, Yao Z, Zhang Y. The SUVmax (maximum standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose) and serum squamous cell carcinoma antigen (SCC-ag) function as prognostic biomarkers in patients with primary cervical cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(2):239–46.
114. Gaarenstroom KN, Bonfrer JM, Kenter GG, Korse CM, Hart AA, Trimbos JB, et al. Clinical value of pretreatment serum Cyfra 21-1, tissue polypeptide antigen, and

- squamous cell carcinoma antigen levels in patients with cervical cancer. *Cancer*. 1995;76(5):807–13.
115. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Bonfrer JM, Korse CM, Van de Vijver MJ, Fleuren GJ, et al. Can initial serum cyfra 21-1, SCC antigen, and TPA levels in squamous cell cervical cancer predict lymph node metastases or prognosis? *Gynecol Oncol*. 2000;77(1):164–70.
 116. Nakamura K, Okumura Y, Kodama J, Hongo A, Kanazawa S, Hiramatsu Y. The predictive value of measurement of SUVmax and SCC-antigen in patients with pretreatment of primary squamous cell carcinoma of cervix. *Gynecol Oncol*. 2010;119(1):81–6.
 117. Davelaar EM, van de Lande J, von Mensdorff-Pouilly S, Blankenstein MA, Verheijen RHM, Kenemans P. A combination of serum tumor markers identifies high-risk patients with early-stage squamous cervical cancer. *Tumour Biol*. 2008;29(1):9–17.
 118. Jing Z, Heng W, Aiping D, Yafei Q, Shulan Z. Expression and Clinical Significance of Phosphoglycerate Dehydrogenase and Squamous Cell Carcinoma Antigen in Cervical Cancer: *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(8):1465–9.
 119. Yuan CC, Wang PH, Ng HT, Tsai LC, Juang CM, Chiu LM. Both TPA and SCC-Ag levels are prognostic even in high-risk stage Ib-IIa cervical carcinoma as determined by a stratification analysis. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2002;23(1):17–20.
 120. Crombach G, Würz H, Herrmann F, Kreienberg R, Möbus V, Schmidt-Rhode P, et al. [The importance of the SCC antigen in the diagnosis and follow-up of cervix carcinoma. A cooperative study of the Gynecologic Tumor Marker Group (GTMG)]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1989;114(18):700–5.
 121. Holloway RW, To A, Moradi M, Boots L, Watson N, Shingleton HM. Monitoring the course of cervical carcinoma with the squamous cell carcinoma serum radioimmunoassay. *Obstet Gynecol*. 1989;74(6):944–9.
 122. Schmidt-Rhode P, Schulz KD, Sturm G, Häfner H, Prinz H, Künzig HJ. Squamous cell carcinoma antigen for monitoring cervical cancer. *Int J Biol Markers*. 1988;3(2):87–94.
 123. Porika M, Vemunoori AK, Tippani R, Mohammad A, Bollam SR, Abbagani S. Squamous cell carcinoma antigen and cancer antigen 125 in southern Indian cervical cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(6):1745–7.
 124. Huang E-Y, Hsu H-C, Sun L-M, Chanchien C-C, Lin H, Chen H-C, et al. Prognostic value of pretreatment carcinoembryonic antigen after definitive radiotherapy with or without concurrent chemotherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(4):1105–13.
 125. Takeda M, Sakuragi N, Okamoto K, Todo Y, Minobe S-I, Nomura E, et al. Preoperative serum SCC, CA125, and CA19-9 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(5):451–7.

126. Massuger LF, Koper NP, Thomas CM, Dom KE, Schijf CP. Improvement of clinical staging in cervical cancer with serum squamous cell carcinoma antigen and CA 125 determinations. *Gynecol Oncol.* 1997;64(3):473–6.
127. Gaarenstroom KN, Bonfrer JM, Korse CM, Kenter GG, Kenemans P. Value of Cyfra 21-1, TPA, and SCC-Ag in predicting extracervical disease and prognosis in cervical cancer. *Anticancer Res.* 1997;17(4B):2955–8.
128. Avall-Lundqvist EH, Sjövall K, Nilsson BR, Eneroth PH. Prognostic significance of pretreatment serum levels of squamous cell carcinoma antigen and CA 125 in cervical carcinoma. *Eur J Cancer.* 1992;28A(10):1695–702.
129. Van de Lande J, Davelaar EM, von Mensdorff-Pouilly S, Water TJ, Berkhof J, van Baal WM, et al. SCC-Ag, lymph node metastases and sentinel node procedure in early stage squamous cell cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;112(1):119–25.
130. Bae SN, Namkoong SE, Jung JK, Kim CJ, Park JS, Kim JW, et al. Prognostic significance of pretreatment squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 1997;64(3):418–24.
131. Patsner B, Orr JW Jr, Allmen T. Does preoperative serum squamous cell carcinoma antigen level predict occult extracervical disease in patients with stage Ib invasive squamous cell carcinoma of the cervix? *Obstet Gynecol.* 1989;74(5):786–8.
132. Luan X, Zhang Y, Wang S, Wang N, Li W, Zhang Q, et al. Clinical significance of serum squamous cell carcinoma antigen in the diagnosis, treatment and prognosis of cervical squamous cell carcinoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2012;92(19):1330–3.
133. Olsen JR, Dehdashti F, Siegel BA, Zighelboim I, Grigsby PW, Schwarz JK. Prognostic utility of squamous cell carcinoma antigen in carcinoma of the cervix: association with pre- and posttreatment FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(3):772–7.
134. Huang L, Zheng M, Liu J-H, Xiong Y, Ding H, Tang L, et al. Risk factors and prognosis of IB-IIB cervical carcinoma with common iliac lymph node metastasis. *Chin J Cancer.* 2010;29(4):431–5.
135. Chou CY, Wang ST, Kuo HC, Tzeng CC, Yao BL. Serum level of squamous cell carcinoma antigen and tumor size are useful to identify preoperatively patients at high risk of cervical cancer. *Cancer.* 1994;74(9):2497–501.
136. Chen S-W, Liang J-A, Hung Y-C, Yeh L-S, Chang W-C, Yang S-N, et al. Clinical implications of elevated pretreatment carcinoembryonic antigen in patients with advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Tumour Biol.* 2008;29(4):255–61.
137. Lin H, ChangChien CC, Huang EY, Eng HL, Huang CC. The role of radical surgery followed by adjuvant therapy for high-risk early-stage cervical carcinoma patients with pelvic lymph node metastasis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;93(1):85–90.

138. Ohno T, Nakayama Y, Nakamoto S, Kato S, Imai R, Nonaka T, et al. Measurement of serum squamous cell carcinoma antigen levels as a predictor of radiation response in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Cancer*. 2003;97(12):3114–20.
139. Yoon SM, Shin KH, Kim J-Y, Seo SS, Park S-Y, Moon SH, et al. Use of serum squamous cell carcinoma antigen for follow-up monitoring of cervical cancer patients who were treated by concurrent chemoradiotherapy. *Radiat Oncol*. 2010;5:78.
140. Kim T-E, Park B-J, Kwack H-S, Kwon J-Y, Kim J-H, Yoon S-C. Outcomes and prognostic factors of cervical cancer after concurrent chemoradiation. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38(11):1315–20.
141. Kang S, Park J-Y, Lim M-C, Song Y-J, Park S-H, Kim S-K, et al. Pelvic lymph node status assessed by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts low-risk group for distant recurrence in locally advanced cervical cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(3):788–93.
142. Kawaguchi R, Furukawa N, Kobayashi H, Asakawa I. Posttreatment cut-off levels of squamous cell carcinoma antigen as a prognostic factor in patients with locally advanced cervical cancer treated with radiotherapy. *J Gynecol Oncol*. 2013;24(4):313–20.
143. Neunteufel W, Tatra G, Bieglmayer C. Squamous cell carcinoma (SCC) antigen in patients with invasive cervical carcinoma during primary irradiation. *Gynecol Obstet Invest*. 1990;29(2):154–7.
144. Ngan HY, Chan SY, Wong LC, Choy DT, Ma HK. Serum squamous cell carcinoma antigen in the monitoring of radiotherapy treatment response in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*. 1990;37(2):260–3.
145. Yin M, Hou Y, Zhang T, Cui C, Zhou X, Sun F, et al. Evaluation of chemotherapy response with serum squamous cell carcinoma antigen level in cervical cancer patients: a prospective cohort study. *PloS One*. 2013;8(1):e54969.
146. Hashimoto K, Yonemori K, Katsumata N, Hirakawa A, Hirata T, Yamamoto H, et al. Use of squamous cell carcinoma antigen as a biomarker of chemotherapy response in patients with metastatic cervical carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(2):394–8.
147. Bonfrer JM, Gaarenstroom KN, Korse CM, Van Bunningen BN, Kenemans P. Cyfra 21-1 in monitoring cervical cancer: a comparison with tissue polypeptide antigen and squamous cell carcinoma antigen. *Anticancer Res*. 1997;17(3C):2329–34.
148. Gitsch G, Kainz C, Joura E, Fröhlich B, Bieglmayer C, Tatra G. Squamous cell carcinoma antigen, tumor associated trypsin inhibitor and tissue polypeptide specific antigen in follow up of stage III cervical cancer. *Anticancer Res*. 1992;12(4):1247–9.
149. Gocze PM, Vahrson HW, Freeman DA. Serum levels of squamous cell carcinoma antigen and ovarian carcinoma antigen (CA 125) in patients with benign and malignant diseases of the uterine cervix. *Oncology*. 1994;51(5):430–4.

150. Maiman M, Feuer G, Fruchter RG, Shaw N, Boyce J. Value of squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1989;34(3):312–6.
151. Neunteufel W, Tatra G, Bieglmayer C. Serum squamous cell carcinoma antigen levels in women with neoplasms of the lower genital tract and in healthy controls. *Arch Gynecol Obstet.* 1989;246(4):243–50.
152. Ngan HY, Cheng GT, Yeung WS, Wong LC, Ma HK. The prognostic value of TPA and SCC in squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* 1994;52(1):63–8.
153. Pectasides D, Economides N, Bourazanis J, Pozadzizou P, Gogou L, Koutsidouba P, et al. Squamous cell carcinoma antigen, tumor-associated trypsin inhibitor, and carcinoembryonic antigen for monitoring cervical cancer. *Am J Clin Oncol.* 1994;17(4):307–12.
154. Pras E, Willemse PHB, Canrinus AA, de Bruijn HWA, Sluiter WJ, ten Hoor KA, et al. Serum squamous cell carcinoma antigen and CYFRA 21-1 in cervical cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(1):23–32.
155. Garner EI. Cervical cancer disparities in screening, treatment, and survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12(3):242s–7s.
156. Oaknin A, Díaz de Corcuera I, Rodríguez-Freixinós V, Rivera F, Campo JM. SEOM guidelines for cervical cancer. *Clin Transl Oncol.* 2012;14(7):516–9.
157. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: cervical cancer, April 1-3, 1996. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1996;(21):vii – xix.
158. Delgado G. Stage IB squamous cancer of the cervix: the choice of treatment. *Obstet Gynecol Surv.* 1978;33(3):174–83.
159. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2000;18(8):1606–13.
160. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340(15):1144–53.
161. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler Jr WC, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1999;17(5):1339–48.
162. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med.* 1999;340(15):1154–61.

163. Eifel PJ. Pelvic Irradiation With Concurrent Chemotherapy Versus Pelvic and Para-Aortic Irradiation for High-Risk Cervical Cancer: An Update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):872–80.
164. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2002;20(4):966–72.
165. Vale C, Tierney JF, Stewart LA, et al. Reducing Uncertainties About the Effects of Chemoradiotherapy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 18 Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5802–12.
166. Chemoradiotherapy for Cervical Canc. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. In: *The Cochrane Collaboration*, Vale CL, editors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD008285.
167. Fyles AW, Pintilie M, Kirkbride P, Levin W, Manchul LA, Rawlings GA. Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis. *Radiother Oncol.* 1995;35(2):107–17.
168. Potish RA, Twigg LB. On the lack of demonstrated clinical benefit of neoadjuvant cisplatin therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27(4):975–9.
169. Wallner KE, Li GC. Effect of cisplatin resistance on cellular radiation response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987;13(4):587–91.
170. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol Stockh Swed.* 1988;27(2):131–46.
171. Tattersall MH, Lorvidhaya V, Vootiprux V, Cheirsilpa A, Wong F, Azhar T, et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association. *J Clin Oncol.* 1995;13(2):444–51.
172. Chauvergne J, Rohart J, Héron JF, Aymé Y, Berlié J, Fargeot P, et al. Randomized trial of initial chemotherapy in 151 locally advanced carcinoma of the cervix (T2b-N1, T3b, M0). *Bull Cancer.* 1990;77(10):1007–24.
173. Sundfør K, Tropé CG, Högberg T, Onsrud M, Koern J, Simonsen E, et al. Radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma. A randomized multicenter study of sequential cisplatin and 5-fluorouracil and radiotherapy in advanced cervical carcinoma stage 3B and 4A. *Cancer.* 1996;77(11):2371–8.
174. Chiara S, Bruzzzone M, Merlini L, Bruzzi P, Rosso R, Franzone P, et al. Randomized study comparing chemotherapy plus radiotherapy versus radiotherapy alone in FIGO stage IIB-III cervical carcinoma. GONO (North-West Oncologic Cooperative Group). *Am J Clin Oncol.* 1994;17(4):294–7.

175. Kumar L, Kaushal R, Nandy M, Biswal BM, Kumar S, Kriplani A, et al. Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: a randomized study. *Gynecol Oncol.* 1994;54(3):307–15.
176. Chemotherapy Followed By Surgery Vs Radiotherapy Plus Chemotherapy in Patients with Stage IB or II Cervical Cancer. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00039338>.
177. Duenas-Gonzalez A, Zarba JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, et al. Phase III, Open-Label, Randomized Study Comparing Concurrent Gemcitabine Plus Cisplatin and Radiation Followed by Adjuvant Gemcitabine and Cisplatin Versus Concurrent Cisplatin and Radiation in Patients With Stage IIB to IVA Carcinoma of the Cervix. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1678–85.
178. Moore DH. Phase III Study of Cisplatin With or Without Paclitaxel in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2004;22(15):3113–9.
179. Long HJ. Randomized Phase III Trial of Cisplatin With or Without Topotecan in Carcinoma of the Uterine Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2005;23(21):4626–33.
180. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4649–55.
181. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(8):734–43.
182. Lin K, Roosinovich E, Ma B, Hung C-F, Wu T-C. Therapeutic HPV DNA vaccines. *Immunol Res.* 2010;47(1-3):86–112.
183. Hung C-F, Ma B, Monie A, Tsen S-W, Wu T-C. Therapeutic human papillomavirus vaccines: current clinical trials and future directions. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8(4):421–39.
184. González-Cortijo L, Carballo N, González-Martín A, Corraliza V, Chiva de Agustín L, Lapuente Sastre F, et al. Novel chemotherapy approaches in chemoradiation protocols. *Gynecol Oncol.* 2008;110(3):S45–8.
185. Arimoto T, Oda K, Nakagawa S, Kawana K, Tsukazaki T, Adachi K, et al. Retreatment with nedaplatin in patients with recurrent gynecological cancer after the development of hypersensitivity reaction to carboplatin: Nedaplatin in carboplatin allergy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(1):336–40.
186. Diaz-Padilla I, Monk BJ, Mackay HJ, Oaknin A. Treatment of metastatic cervical cancer: Future directions involving targeted agents. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;85(3):303–14.

187. Wei H, Wang N, Zhang Y, Wang S, Pang X, Zhang J, et al. Clinical significance of Wnt-11 and squamous cell carcinoma antigen expression in cervical cancer. *Med Oncol.* 2014;31(5):933.
188. Martin CM, Astbury K, Kehoe L, O’Crowley JB, O’Toole S, O’Leary JJ. The Use of MYBL2 as a Novel Candidate Biomarker of Cervical Cancer. *Methods Mol Biol.* 2015;1249:241–51.

9. Índice de Tablas

Tabla 1. Informe Citológico. Sistema Bethesda modificado, 2001	42
Tabla 2. Clasificación Histológica De Los Tumores Epiteliales De Cérvix	43
Tabla 3 Estadios FIGO 2009	46
Tabla 4: Evidencia Clínica de la utilidad Ag-SCC en el cáncer de cérvix	58
Tabla 5. Caracterización de la Muestra.....	81
Tabla 6. Descriptivos de las Características de Tratamiento con RT-QT	82
Tabla 7. Caracterización de la Muestra Estratificada Según Status de Fracaso Local .	85
Tabla 8. Caracterización de la Muestra Estratificada Según Status de Fracaso regional o a distancia.....	88
Tabla 9. Caracterización de la Muestra Estratificada Según Status de Muerte por Causa Específica	90
Tabla 10. Estratificación de la Muestra Según Ag-SCC Pre-Tratamiento PC mediana	95
Tabla 11. Estratificación de la Muestra Según Ag-SCC Post-tratamiento	96
Tabla 12. Análisis Univariado - Supervivencia Libre de Recaída Local	100
Tabla 13. Análisis Univariado - Supervivencia Libre de Enfermedad	104
Tabla 14. Análisis Univariado - Supervivencia Causa Específica.....	108
Tabla 15. Regresión de Cox Multivariada para Supervivencia Libre de Recaída Local - Ag-SCC Pre-tratamiento PC mediana (4.9 ng/ml).....	109
Tabla 16. Regresión de Cox Multivariado para Supervivencia Libre de Enfermedad - Ag-SCC Pre-tratamiento PC mediana (4.9 ng/ml).....	110
Tabla 17. Regresión de Cox Multivariado para la Supervivencia Causa Específica - Ag-SCC Pre-tratamiento PC median (4.9 ng/ml).....	111
Tabla 18. Regresión de Cox Multivariado para Supervivencia Libre de Recaída Local - Ag-SCC Post-tratamiento	112
Tabla 19. Regresión de Cox Multivariado para Supervivencia Libre de Enfermedad - Ag-SCC Post-tratamiento	113
Tabla 20. Regresión de Cox Multivariado para la Supervivencia Causa Específica - Ag-SCC Post-tratamiento	114

10. Índice de Gráficos

Gráfico 1. Gráfico de la función de Supervivencia Global	92
Gráfico 2. Gráfico de la función de Supervivencia Causa específica	92
Gráfico 3. Gráfico de la función de la Supervivencia Libre de Enfermedad	93
Gráfico 4. Gráfico de la función de Supervivencia libre de Fracaso Local.....	93
Gráfico 5. Análisis K-M para SLFL estratificado por Ag-SCC Pre-tratamiento	98
Gráfico 6. Análisis K-M para SLFL estratificado por Ag-SCC Post-tratamiento	99
Gráfico 7. Análisis K-M para SLE estratificado por Ag-SCC Pre-tratamiento	102
Gráfico 8. Análisis K-M para SLE estratificado por Ag-SCC Post-tratamiento	103
Gráfico 9. Análisis K-M para SCE estratificado por Ag-SCC Pre-tratamiento	106
Gráfico 10. Análisis K-M para SCE estratificado por Ag-SCC Post-tratamiento	107